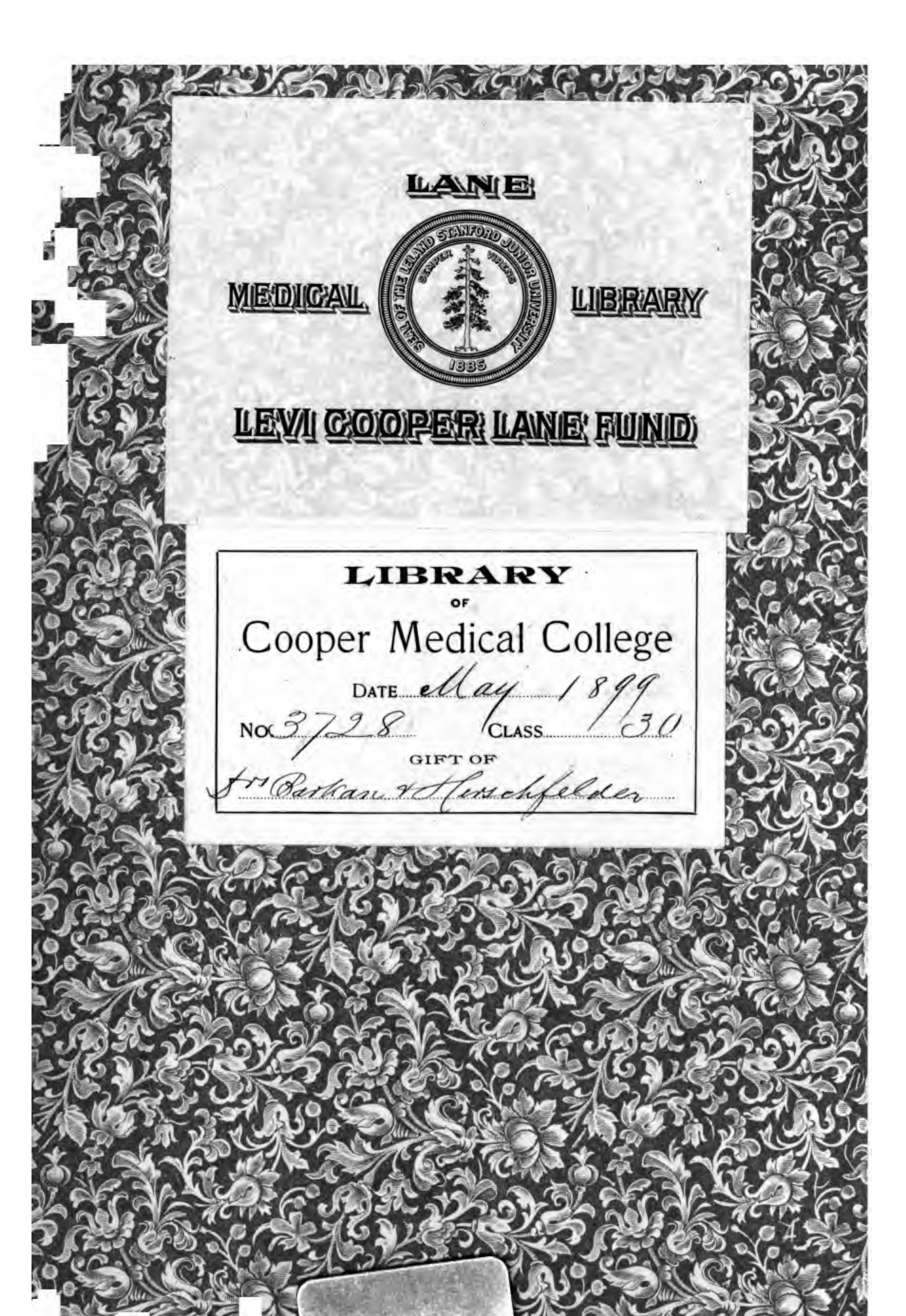
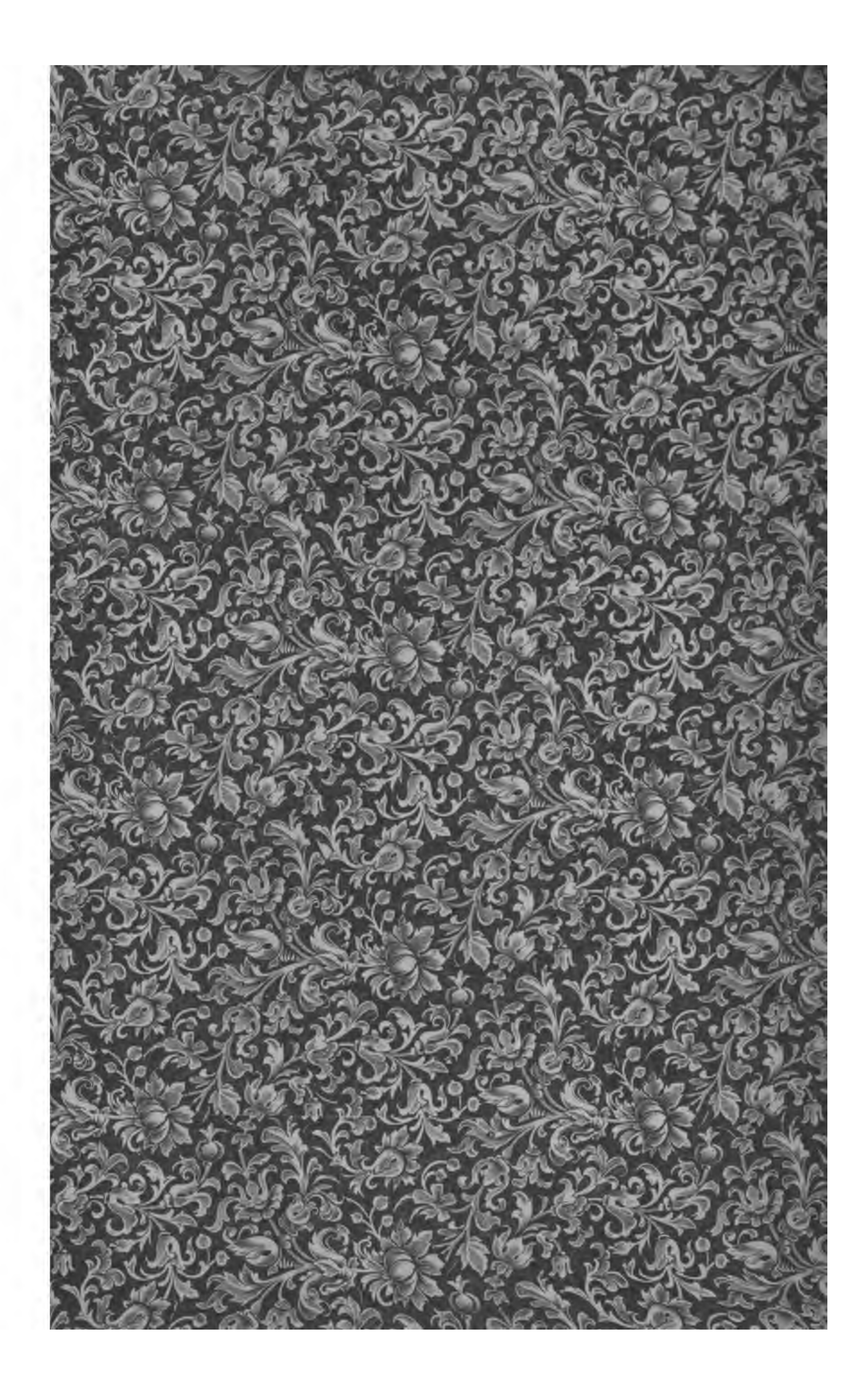

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
2 45 0418 7093


I425
W413
vol. 9
1897



LANE
MEDICAL
LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885
LEVI COOPER LANE FUND





IMMUNITÄT.

BEARBEITET

VON

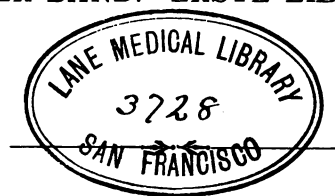
ELIAS METSCHNIKOFF
IN PARIS.

HANDBUCH DER HYGIENE

HERAUSGEGEBEN VON

DR. THEODOR WEYL.

NEUNTER BAND. ERSTE LIEFERUNG.



JENA,
VERLAG VON GUSTAV FISCHER.
1897.

Inhaltsübersicht.

Einleitung.

Die Mikrobiologie nimmt in der Hygiene dank der ungeahnten Entwickelung der Wissenschaft von der mikroskopischen Lebewelt in den letzten Jahrzehnten einen breiten Raum ein. Unsere Kenntnisse der Natur der Infektionserreger und Infektionskrankheiten haben sich rasch erweitert, nicht bloß nach der Breite, sondern auch nach der Tiefe — nach der Ergründung der Lebensbedingungen der Mikrobien. Dies führte zur systematischen und wissenschaftlichen Forschung jener Verhältnisse, welche den Schutz der höheren Organismen gegen die Angriffe der niederen bewirken, welche sie immun machten gegen die schädlichen Einflüsse der Parasiten. Die Lehre von der Immunität, wiewohl noch jung, doch täglich durch neue Arbeiten mit oft neuen Gesichtspunkten vergrößert, ist noch lange nicht erschöpft, und doch gab sie bereits, weil auf wissenschaftlicher Basis sich aufbauend, eine Menge gut gesicherter Resultate, welche die Hygiene zu ihren Zwecken und zu ihrem Vorteile verwerten. Darum gehört die Bearbeitung und Besprechung der „Immunität“ in den großen Kreis der Hygiene.

Obwohl schon seit langer Zeit die empirische Medizin eine große Anzahl wichtiger Thatsachen über die natürliche und erworbene Immunität in den Infektions- und Intoxikationskrankheiten gesammelt hat, so konnte doch eine wissenschaftliche Bearbeitung des Problems erst seit der Periode beginnen, als man die Aetiologie der meisten Krankheiten besser kennen gelernt hat. Die Immunitätsfrage steht in einer so nahen Beziehung zur Lehre über die Infektionskrankheiten, daß eine kurze Uebersicht der letzteren, als Einleitung in das Studium der Immunität, unentbehrlich erscheint.

Die Infektionskrankheiten beruhen auf der Ansiedelung von parasitischen Organismen, welche den Körper ihrer Wirte mehr oder weniger beschädigen. Die Erscheinungen, welche dabei zu Tage treten, sind ganz außerordentlich verschieden, was sowohl von der Natur der Parasiten, als der dieselben beherbergenden Organismen abhängt. Es giebt Parasiten, welche binnen weniger Stunden ihren Wirt vernichten, wie es z. B. für die Bakterien der Hühnercholera bei Vögeln und Kaninchen die Regel ist. Andererseits giebt es viele Infektionserreger, wie z. B. die Trichinen oder Leprabacillen, welche Jahrzehnte im menschlichen Organismus verweilen können, ohne den Allgemeinzustand wesentlich zu schädigen. Im Blute einiger Säuger, vieler Vögel und kaltblütiger Wirbeltiere findet man oft eine große Menge von Schmarotzern (Hämatozoen), deren Vorhandensein durch keine irgendwie wahrnehmbare krankhafte Erscheinung sich zu erkennen giebt.

Zwischen den tödlichsten Parasiten und den harmlosesten Kommensualen oder Symbionten sind in der gegenwärtigen Organismenwelt alle Uebergangsstufen vertreten.

Ebenso wichtige Unterschiede herrschen in Bezug auf die Verbreitung der Parasiten im Tierkörper. Einige können ihre krankmachende Wirkung nur von dem Darme aus erzeugen, so z. B. der Choleravibrio, welcher, in das Subkutangewebe des Menschen eingeführt, nur unbedeutende, rasch vorübergehende Störungen, vom Darmkanale aus dagegen eine sehr oft tödliche allgemeine Intoxikation hervorruft. Ganz anders verhält sich der vegetative (sporenlose) Zustand des Milzbrandbacillus, welcher, ohne üble Folgen zu erzeugen, genossen werden kann, vom subkutanen Gewebe dagegen einen bösartigen, oft zum Tode führenden Anthrax erzeugt.

Neben Mikroparasiten, welche sich auf kurze Zeit an einem Punkte des Wirtes ansiedeln, um von dort die ganze krankheitmachende Wirkung auszulösen (wie z. B. der Tetanusbacillus), giebt es andere Mikroben, welche zuerst sich im ganzen Körper verallgemeinern (Spirillen des Rückfalltyphus u. a.) und erst dann krankhafte Erscheinungen hervorrufen.

Viele von diesen Unterschieden können auf die verschiedenartige Natur der pathogenen Parasiten zurückgeführt werden. Unter den letzteren spielen bekanntermaßen die größte Rolle die Repräsentanten der Bakteriengruppe, welche die wichtigsten Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, Diphtheritis, Cholera, Bubonenpest, Rotz, Erysipel u. s. w. erzeugen. Neben ihnen müssen die niedrigsten Protozoen genannt werden, zu welchen die Erreger der menschlichen und tierischen Malaria gehören; ferner die Streptothriceen und einige Schimmelpilze, welche wohl zu den größten Schmarotzern gerechnet werden müssen. Unter den tierischen Parasiten müssen einige Helminthen, wie z. B. Trichinen, als Erreger von Infektionskrankheiten Erwähnung finden.

Die Art der Wirkung dieser verschiedenen Parasiten ist sehr mannigfaltig, sodaß es sehr schwer ist, ein kurz gefaßtes, allgemein giltiges Bild derselben zu entwerfen. Indessen muß betont werden, daß sehr viele Parasiten und namentlich eine große Anzahl Bakterien ihre pathogene Wirkung durch Bildung von besonderen Giftstoffen, die man allgemein als Toxine bezeichnet, ausüben. Diese, chemisch noch nicht definierten Körper, lassen sich am leichtesten bei solchen Infektionen, wie Diphtherie und Tetanus, darstellen, d. h. bei solchen Krankheiten, wo die pathogenen Mikrobien an einem Punkte lokalisiert bleiben und von dort ihre schädigende Wirkung ausüben. Die letztere trägt den Stempel einer echten Vergiftung und läßt sich mit vielen Intoxikationen durch pflanzliche (Ricin, Abrin, Robin) oder tierische Gifte (Schlangen-, Skorpionengift) vergleichen.

Die Giftwirkung in den Infektionskrankheiten spielt entschieden eine sehr große Rolle; aber auch hier bestehen viele namhafte Unterschiede. Während es auf der einen Seite Mikrobien giebt, welche sich nur momentan im tierischen Körper aufhalten und binnen kurzer Zeit stürmische Giftwirkungen auslösen, giebt es andererseits auch solche Mikroparasiten, deren toxische Bedeutung ganz in den Hintergrund tritt, sodaß sie nur durch ihre zähe, Jahrzehnte dauernde parasitäre Existenz ihrem Wirte großen Schaden stiften. Wir können hier als Beispiel den Leprabacillus, zum Teil auch die Tuberkuloseerreger anführen.

Man begreift leicht, daß bei dieser Verschiedenheit der Infektions-

resp. Intoxikationserscheinungen das Problem der Immunität sich ebenfalls sehr zusammengesetzt gestaltet. So unterscheidet man zwischen einer Giftimmunität und einer Immunität gegen die Infektionserreger selbst. Man wußte schon seit langer Zeit, daß es Tiere giebt (z. B. der Igel), welche gegen Schlangengift sowie gegen verschiedene Alkaloide eine merkwürdige Unempfindlichkeit zeigen. Seit der Entdeckung der bakteriellen Toxine hat man erfahren, daß einige Tiergattungen eine auffallende Immunität ihnen gegenüber besitzen. So sind mehrere Vögel und Reptilien äußerst resistent gegen das Tetanustoxin, während die Mäuse und Ratten sich durch ihre natürliche Unempfindlichkeit gegenüber dem Diphtherietoxin auszeichnen.

Auf der anderen Seite giebt es Fälle, wo eine sehr ausgesprochene Empfindlichkeit für Toxine mit einer hartnäckigen Unempfänglichkeit gegenüber lebenden Infektionserregern zugleich beobachtet wird. Man weiß, wie oft in bakteriologischen Versuchen Tiere zu Grunde gehen infolge von Intoxikation mit bakteriellen Produkten und zwar zu einer Zeit, wo die Bakterien selbst vom tierischen Organismus vollständig überwunden wurden.

Die beiden Arten der Immunität, die Giftimmunität sowohl wie die Immunität gegen lebende Infektionserreger, können als rein natürliche Attribute vorhanden sein (sog. natürliche Immunität). Sie können aber auch erworben sein (sog. erworbene Immunität), entweder durch Ueberstehen der Krankheiten, durch natürliche Uebertragung der auf diese Weise natürlich erworbenen Immunität von der Mutter auf die Frucht, oder durch künstliche Maßnahmen (sog. künstlich erworbene Immunität). Mehrere Methoden des künstlichen Schutzes gegen Infektionskrankheiten oder gegen Vergiftungen sind schon vor langer Zeit erfunden worden. So hat man noch im Altertum die Angewöhnung an verschiedene Giftstoffe gekannt (Mithridatismus). Die Variolisation gegen Pocken hat man seit geraumer Zeit erfunden, und schon vor hundert Jahren ist die Entdeckung der Kuhpockenschutzimpfung durch Jenner gemacht worden. Die bedeutendsten Fortschritte in dieser Richtung sind aber erst seit der Erkenntnis der Rolle der Mikroben in den Infektionskrankheiten erlangt worden, welche zuerst von Davaine entdeckt und dann ganz besonders durch die epochemachenden Untersuchungen von R. Koch festgestellt wurde. In dieser Beziehung ist die Entdeckung von Pasteur und seiner Mitarbeiter über den Impfschutz mit abgeschwächten Bakterien besonders hervorragend gewesen. Auf Grund dieser Befunde konnte Pasteur eine Methode der prophylaktischen Schutzimpfung gegen die Wutkrankheit erfinden, welche, wie die vorhergehenden Vaccinationen der Tiere gegen Hühnercholera, Milzbrand und Rotlauf der Schweine, in die Kategorie der sog. aktiven Immunität (Ehrlich) gehören. Im Anschluß an diese Entdeckungen haben mehrere Forscher (Salmon und Smith, Beumer und Peiper, Charrin, Roux und Chamberland) nachgewiesen, daß von Bakterien befreite Kulturflüssigkeiten ebenfalls eine sehr starke Schutzwirkung ausüben können.

Später haben sich zu diesen Methoden noch andere hinzugesellt, welche als passiver Impfschutz (Ehrlich) aufgefaßt werden und welche durch die, den mit Bakterien oder deren Produkten geimpften Tieren entnommenen Säfte und Organteile bewerkstelligt werden.

Der „aktive“ wie der „passive“ Impfschutz können eine Bakterienimmunität, wie eine Giftimmunität erzeugen. Nach einigen Vorversuchen

von Richet und Héricourt[1] über die schützende Rolle des Blutes, hat dann Behring mit Kitasato[2] seine epochemachende Entdeckung der antitoxischen Fähigkeit des Blutes der gegen Diphtherie und Tetanus immunisierten Tiere gemacht. Später wurde noch der Nachweis geliefert, daß der sog. passive Impfschutz vermittelst des Blutes auch in den Fällen gelingt, wo es sich um keine Antitoxinbildung handelt.

Aus dieser kurzen Uebersicht kann man leicht erkennen, wie mannigfaltig und kompliziert die Infektionsprozesse und die gegen diese gerichteten Immunitätsreaktionen sind. Man wird deshalb begreiflich finden, daß das Studium der letzteren so schwierig und bis zur Zeit noch so unvollständig ist.

Bei der Schwierigkeit der Aufgabe, den gegenwärtigen Stand der Immunitätsfrage wiederzugeben, wird man am besten verfahren, wenn man das Problem möglichst zergliedert und vereinfacht. Die vergleichende Methode, welche sich überall so nützlich erwiesen hat, darf auch hier ihre Dienste nicht versagen. Deshalb glaube ich mit der Analyse der Immunitätserscheinungen der einfachsten Organismen anfangen zu müssen.

Litteratur *s. S.* 7.

ERSTE ABTEILUNG.

Kapitel I. Immunität bei den niedersten Organismen.

Obwohl viele niedere einzellige Pflanzen und Tiere vielfachen Infektionskrankheiten ausgesetzt sind, so ist über die etwa dabei vorkommenden Immunitätserscheinungen noch wenig bekannt. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß, je stärker die eingedrungenen Parasiten durch intracelluläre Vorgänge ihrer einzelligen Wirte geschädigt, resp. verdaut werden, desto besser die letzteren der Infektion widerstehen werden. Es ist bis jetzt über diese Erscheinungen noch zu wenig Genaues ermittelt worden, um daraus allgemeine Schlußfolgerungen für die Immunität in der höheren Tier- resp. Menschenwelt zu ziehen. Viel besser ist man dagegen über die Immunität einzelliger Wesen den Giftstoffen gegenüber unterrichtet. Die dabei gewonnenen Erfahrungen können sicherlich allgemein verwertet werden. In dieser Beziehung sind die Immunitätserscheinungen bei Bakterien und bei Hefepilzen am besten bekannt.

Die zahlreichen Untersuchungen über Desinfektion haben gelehrt, daß die Bakterien vielen Giftstoffen gegenüber sehr empfindlich sind, daß diese Empfindlichkeit indessen große Unterschiede aufweist. So z. B. wird der Coccobacillus der Hühnercholera schon bei einer Dose von 1 : 25000 Sublimat getötet, während der Friedländer'sche Pneumobacillus dieser Dose gegenüber natürlich immun ist. Er wird erst bei einer Menge von 1 : 15000 Sublimat getötet. Nach Trambusti[3] kann der letztgenannte Mikrobe an das Sublimat allmählich so weit gewöhnt werden, daß er sogar bei einer Dose Sublimat von 1 : 2000 fortlebt.

Diese Gewöhnung oder Anpassung der Bakterien an Giftstoffe ist eine ganz allgemeine Erscheinung und läßt sich wohl als eine erworbene Immunität auffassen. Bei der Wichtigkeit des Gegenstandes wird es notwendig sein, noch einige weitere Beispiele hier anzuführen.

Kossiakoff[4] hat, unter der Leitung von Duclaux, eine Reihe interessanter Versuche über die Wirkung verschiedener Antiseptica, wie Borax, Borsäure und Sublimat, auf einige Bacillen (Milzbrandbacillus, B. subtilis, Tyrothrix scaber und tenuis) angestellt. Es hat sich dabei ebenfalls eine verschiedene Empfindlichkeit dieser Bakterien und namentlich ihre Fähigkeit, sich an Giftstoffe anzupassen, erwiesen. So z. B. entwickelt sich der gewöhnliche Milzbrandbacillus nicht mehr, wenn das Nährmedium über 0,005 Borsäure enthält, während der durch allmähliche Gewöhnung „geschützte" Anthraxbacillus sich noch bei 0,007 Borsäure entwickelt. Aehnliches hat Kossiakoff auch für die Resistenz anderer als der erwähnten Bacillen gegenüber den genannten Giftstoffen ermittelt, sodaß er zu folgendem Schlusse gelangen konnte: „Die niederen Organismen, der Wirkung eines Antisepticums in progressiv steigenden Dosen ausgesetzt, erlangen die Fähigkeit, in solchen Lösungen zu leben und sich zu entwickeln, in welchen die nicht angewöhnten Organismen in ihrer Entwickelung gestört werden."

Eine große Reihe Beobachtungen wurde über die giftige Wirkung verschiedener Säfte des tierischen Körpers auf Bakterien gesammelt. So z. B. tötet der Humor aqueus vieler Säugetiere mehrere Bakterien. Wenn man einige Milzbrandbacillen in einen Tropfen Augenwasser von Kaninchen einführt, gehen, wie das zuerst Nuttall[5] gezeigt hat, die meisten derselben oder alle Bakterien zu Grunde. Wenn man dagegen Milzbrandsporen in dieselbe Flüssigkeit aussät, so fangen sie sofort an zu keimen und geben bald eine üppige Kultur von Anthraxbacillen. Es hat sich hier somit eine Anpassung von neuen Keimen an ein solches Medium gezeigt, welches für die auf anderem Boden gewachsenen Bacillen stark tödlich war. Diese durch Sporen vermittelte Anpassung erfolgt schon in der ersten Generation. Wenn man dagegen vegetative Stäbchenformen akklimatisieren will, so gehört dazu eine viel längere Zeitperiode.

Der Humor aqueus der Kaninchen tötet mit großer Schnelligkeit eine Menge Typhusbacillen, welche vorher in Bouillon gezüchtet wurden. Hafkin[6] hat in meinem Laboratorium durch eine lange Reihe von Umzüchtungen diesen Bacillus derart an das Augenwasser angepaßt, daß er sich in demselben schließlich besser entwickelte als in seinem ursprünglichen Kulturmedium. Aehnliche Beispiele sind so häufig und allgemein, daß es überflüssig wäre, bei diesem Punkte länger zu verweilen.

Die Angewöhnung der Bakterien an schädliche Bedingungen ist auch in Bezug auf einige physikalische Faktoren nachgewiesen worden. So hat man beobachtet, daß, durch allmähliche Anpassung, viele Bakterien bei solchen Temperaturen üppig gedeihen und sich zur Pigmentbildung anschicken, welche ihnen ursprünglich sehr schädlich waren [7].

Diese große Anpassungsfähigkeit darf keineswegs als ausschließliches Eigentum der Bakterien angesehen werden. Bei vielen anderen einzelligen Organismen kommt sie gleichfalls als Regel vor. Als besonders interessant müssen in dieser Beziehung die Hefepilze hervorgehoben werden, bei welchen die Anpassungsfähigkeit an Giftstoffe sogar zu wichtigen praktischen Anwendungen geführt hat. Nach den Untersuchungen von

Effront[8], welche vollkommen bestätigt wurden, kann man die Bierhefe an solche Mengen von Flußsäure gewöhnen, welche ihre Entwickelung ursprünglich absolut hemmten. Durch den Einfluß dieses Antisepticums werden nun die angepaßten Hefezellen zu einer stärkeren Gärthätigkeit angeregt, sodaß die Menge des gewonnenen Alkohols dabei sehr merklich steigt. „Die Hefepilze gewöhnen sich sozusagen an diese Dose des Antisepticums (300 mg auf 100 ccm Bierwürze) und erlangen ihr gegenüber eine gewisse Immunität, welche sie früher nicht besaßen" (Moniteur Scientifique 1894, S. 745). Diese künstlich erworbene Angewöhnung zeichnet sich durch ihre Dauerhaftigkeit aus und wird auf folgende Generationen vererbt, welche in der gewöhnlichen, der Flußsäure entbehrenden Bierwürze gezüchtet werden. Die an dieses Antisepticum angewöhnten Hefezellen vermehren sich weniger als die normalen, trotzdem steigt ihre Gärfähigkeit ganz außerordentlich. Dieser stimulierende Einfluß der Flußsäure darf nicht der sauren Reaktion der letzteren zugeschrieben werden. Andere Säuren, die nicht antiseptisch wirken, wie z. B. die Weinsteinsäure, üben diese Wirkung nicht. Sie läßt sich vielmehr auf den antiseptischen Wert der Fluorverbindungen zurückführen.

Es ist sehr bemerkenswert, daß Hefen, welche an Flußsäure angepaßt sind und unter ihrem Einfluß viel mehr Alkohol erzeugen, sich gegenüber anderen Giftstoffen als viel empfindlicher als die normalen Hefen herausstellen.

Die Bakterien und Hefen sind unzweifelhafte Pflanzen. Einzellige Tiere zeigen aber gleichfalls eine auffallende Anpassungsfähigkeit, wie es namentlich von Hafkin[9] für einige Infusorien experimentell festgestellt wurde. So kann Chilomonas paramaecium, welches durch Alkalien stark geschädigt wird, allmählich an solche Dosen kohlensauren Kalis gewöhnt werden, welche ursprünglich für diese Species absolut tödlich waren.

Die Beispiele der künstlichen Immunität, d. h. der Angewöhnung an schädliche Substanzen, die wir bisher vorgebracht haben, beziehen sich sämtlich auf einzellige Pflanzen und Tiere, welche mit einer eigenen Membran versehen sind. Ein besonderes Interesse verdienen solche niedere Organismen, welche vielzellig sind und dazu aus nacktem Protoplasma bestehen: ich meine das Plasmodium der Myxomyceten, welches in vieler Beziehung für allgemeine biologische Fragen von so großer Bedeutung ist.

Dieses Plasmodium ist sehr empfindlich gegenüber verschiedenen äußeren Einflüssen, vor denen es sich durch entziehende (Flucht-)Bewegungen schützt. Wird ein solches Plasmodium in die Nähe von für dasselbe schädlichen Salz-, Säure- oder Zuckerlösungen gebracht, so entfernt es sich davon durch aktive Bewegung, indem es die sog. negative Chemotaxis offenbart. Zuerst und am genauesten sind diese Erscheinungen durch Stahl[10] untersucht worden, dem wir folgende Thatsachen entnehmen: „Wird in einem Gefäß das Wasser plötzlich durch eine 1- oder 2-proz. Traubenzuckerlösung ersetzt, so erfolgt je nach der Schnelligkeit der Einwirkung Absterben oder bloß Rückzug der Schleimpilze vom Flüssigkeitsspiegel. Selbst $^1/_2$- oder $^1/_4$-proz. Lösung wird anfangs geflohen und kann bei beschleunigter Einwirkung die Plasmodien töten. Gewöhnlich wandern die Plasmodien nach den von der Lösung entfernteren Teilen des Substrates, um nach einiger Zeit, oft erst nach mehreren Tagen, sich wieder nach unten zu

begeben und in ähnlicher, doch weniger prägnanter Weise wie beim Loheaufguß in die Traubenzuckerlösung unterzutauchen. Die Schleimpilze akkommodieren sich also langsam, wahrscheinlich indem sie selbst wasserärmer werden, an die konzentriertere Flüssigkeit. Dieselben Erscheinungen konnte ich selbst bei viel stärkerer Konzentration (2 Proz.) sich wiederholen sehen. Ein Plasmodium, welches sich nach mehreren Tagen einer 2-proz. Traubenzuckerlösung anbequemt und zahlreiche Fortsätze in der Flüssigkeit ausgebreitet hatte, wurde beim plötzlichen Ersatz der Zuckerlösung durch reines Wasser stark beschädigt. Die nicht getöteten Teile zogen sich weit vom Wasserspiegel zurück, um erst nach 2 Tagen denselben wieder zu berühren. Nach abermaligem Wechsel der Flüssigkeit wurde erst Abstoßung, dann Anziehung der Plasmodien beobachtet. Immer aber verstreicht einige Zeit, bis sich die Plasmodien an die veränderte Konzentration gewöhnt haben. Dieselben Resultate erhält man, wenn die 2-proz. Lösung statt durch reines Wasser durch eine $^1/_2$- oder 1-proz. Lösung ersetzt wird" (p. 166).

Angesichts der hohen prinzipiellen Bedeutung dieser Immunitätserscheinungen bei Plasmodien habe ich eigene Beobachtungen darüber angestellt. Es ist mir ohne Mühe gelungen, Physarumplasmodien an solche Konzentrationen von Arsensäure zu gewöhnen, welche ursprünglich von ihnen durchaus vermieden wurden. Die Anpassung wird hier durch Bewegungen der Plasmodien und die zu konstatierende Umwandlung der negativen Chemotaxis (Abstoßung) in positive (Eintauchen der Protoplasmaausläufer) dokumentiert.

Welche Veränderungen das Plasmodium bei dieser Angewöhnung erleidet, ist bei dem gegenwärtigen Zustande unserer Kenntnisse ebenso schwer zu beurteilen, wie über analogen Anpassungterscheinungen der Bakterien, Sproßpilze und Infusorien. Stahl glaubt, daß die Anpassung der Myxomyceten „durch die innere Beschaffenheit der Plasmodien (wahrscheinlich größerer oder geringerer Wasserreichtum) bedingt ist". Er betont namentlich, daß „wir es hier nicht mit einfacheren, leicht erklärbaren Vorgängen, sondern mit höchst komplizierten Reizerscheinungen zu thun haben".

Jedenfalls sehen wir, daß die Erscheinungen der künstlichen Immunität niederster Wesen (einzelliger Organismen und Plasmodien) auf rein innerlichen, intracellulären Vorgängen beruhen, welche als eine Reaktion des Organismus aufgefaßt werden müssen, eine Reaktion, deren tiefere Natur uns einstweilen verborgen bleibt. Sie lassen sich aber durchaus nicht auf physikalische und chemische Veränderungen der flüssigen Substrate (Zucker- resp. Arsensäurelösungen bei Plasmodien, Flußsäurelösungen bei Hefen etc.) zurückführen.

Wir kommen somit zur Schlußfolgerung, daß Immunitätserscheinungen bereits bei den niedersten Wesen reichlich vorkommen und in ihrem Grunde intime intracelluläre Vorgänge aufweisen. Dieses auf vergleichender Methode gewonnene Resultat kann als Basis für die viel komplizierteren Immunitätserscheinungen höherer Tiere und des Menschen verwertet werden.

1) **Richet** *et* **Héricourt**, *Compt. rend. d. l'Acad. d. sciences* (1888), 107. *Bd.* 748.
2) **Behring** *und* **Kitasato**, *Dtsch. med. Wochenschr.* (1890) 1113.
3) **Trambusti**, *Lo Sperimentale* (1892) 29, *Ref. bei Baumgarten*, *Jahresber. f.* 1892 490.
4) **Kossiakoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1887) 1. *Bd.* 465.

5) **Nuttall**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1888) 4. *Bd.* 390.
6) **Hafkin**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1890) 375.
7) *Die umfangreichste Arbeit über die Anpassung der Bakterien an hohe und niedrige Temperaturen stammt von* **Dieudonné** *in Arbeiten a. d. K. Gesundheitsamte* (1894) 9. *Bd.* 492.
8) **Effront**, *Moniteur scientifique du Dr. Quesneville* (1890) 449, 790; (1891) 254, 1137; (1892) 81; (1894) 561, 743.
9) **Hafkin**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1890) 369.
10) **Stahl**, *Bot. Ztg.* (1884) 163.

ZWEITE ABTEILUNG.

Natürliche Immunität.

Kapitel II. Immunität gegen die Infektionserreger.

Die natürliche Immunität des Menschen und der höheren Tiere gegenüber den belebten Krankheitserregern und Giftstoffen ist eine alltägliche Erscheinung. Man weiß, daß es viele Infektionskrankheiten giebt, wie z. B. die Rinderpest oder die Druse der Pferde, gegenüber welchen der Mensch von Natur durchaus unempfänglich ist, wie es auf der anderen Seite ausschließlich menschliche Krankheiten giebt (z. B. Lepra, Scharlach u. a.), welche keine andere Tierspecies befallen. Daneben giebt es bekanntlich auch solche, welche dem Menschen und vielen Tieren gemeinsam sind, welchen gegenüber aber einige Species eine auffallende Unempfindlichkeit aufweisen. So z. B. sind die Hunde sehr immun gegenüber dem Milzbrandbacillus, welcher sowohl für Menschen wie für eine große Menge anderer Wirbeltiere sehr pathogen ist.

Die Frage, worauf die natürliche Immunität beruht, mußte seit dem Beginne der exakten Erforschung der Infektionskrankheiten aufgeworfen werden. Vielleicht hängt sie einfach von der Unmöglichkeit für die betreffenden Infektionserreger ab, im immunen Organismus zu leben und sich zu entwickeln. Es ist aber auch möglich, daß die Immunität gegenüber Mikroben auf der natürlichen Unempfindlichkeit des Organismus für die Toxine der betreffenden Infektionserreger beruht. Der letztere Fall ist sicherlich in einigen Beispielen der natürlichen Immunität verwirklicht. So sind Mäuse und Ratten sehr unempfänglich für Diphtherie, womit Hand in Hand ihre natürliche Unempfindlichkeit für das Diphtherietoxin geht [1]. Solcher Beispiele könnte man noch mehrere anführen; indessen sind sie weit davon entfernt, eine allgemeine Regel zn bilden.

Im großen und ganzen sehen wir vielmehr, daß die natürliche Unempfindlichkeit für bakterielle Toxine viel seltener vorkommt als die natürliche Immunität gegenüber den Infektionen. Es ist sogar auffallend, wie stark viele Toxine der gewöhnlichsten, in nächster Umgebung des Menschen und der Tiere lebender Saprophyten auf ihren Organismus wirken. Um diese Regel zu illustrieren, will ich als Beispiel den Bacillus des blauen Eiters nehmen. Dieses Bacterium gehört zu den häufigsten Saprophyten in der Umgebung des Menschen. Nach

Schimmelbusch[2] kommt es bei ca. 50 Proz. Menschen in der Achselhöhle resp. in der Inguinalgegend vor. Oftmals wurde der B. pyocyaneus im Darmkanale gesunder Menschen gefunden. Seine Entwickelung in den Verbandstoffen ist allgemein bekannt. Trotz dieser intimen Beziehungen erzeugt dieses Bacterium nur sehr selten namhafte pathologische Erscheinungen beim Menschen[3]. Wie sich Schimmelbusch resumierend ausdrückt, „gehen dem B. pyocyaneus die Eigenschaften eines invasiven, pathogenen Organismus ab" (a. a. O., S. 320). Und doch ist diese natürliche Immunität durchaus nicht auf einer Unempfindlichkeit für das Toxin des B. pyocyaneus basiert. Die Produkte dieses Bacteriums sind für den Menschen ganz entschieden giftig. Schäfer hat sich 0,5 ccm einer sterilisierten Bouillonkultur in den Vorderarm eingespritzt, worauf sich ein mittelstarkes Fieber und eine erysipelartige Anschwellung entwickelt hatten (Schimmelbusch, a. a. O. S. 319). Bouchard und Charrin[4] haben filtrierte Pyocyaneuskulturen verschiedenen Kranken eingespritzt, welche darauf meistens durch mehr oder weniger hohes Fieber und durch andere Symptome der Intoxikation reagierten. Besonders stark war die Reaktion dieser Einspritzungen bei Schwindsüchtigen, welche zum Teil ernsthafte Vergiftungsphänomene darboten. Die Produkte des B. pyocyaneus wurden von diesen Autoren als hämostatisches Mittel benutzt, aber gerade die Schwere der dabei aufgetretenen Erscheinungen hat sie veranlaßt, dieses Mittel aufzugeben.

Es muß also angenommen werden, daß die Immunität des Menschen gegenüber dem B. pyocyaneus nicht auf seiner Unempfindlichkeit für das Toxin, sondern auf der Unfähigkeit des betreffenden Mikroben, sich im menschlichen Organismus anzusiedeln und dort seine Toxine zu erzeugen, beruht.

Ein anderer Saprophyt, der Micrococcus prodigiosus, welcher ebenfalls zu den häufigsten Bewohnern der menschlichen Umgebung gehört, ist durchaus nicht imstande, beim Menschen eine Infektionskrankheit auszulösen, und doch sind seine Produkte sehr toxisch für den Menschen, wie es diejenigen erfahren haben, welche sterilisierte Prodigiosuskulturen behufs der Bekämpfung maligner Tumoren anwendeten.

Die durch diese Beispiele illustrierte Regel kann sogar auf die am stärksten toxisch wirkende Bakterie bezogen werden. Wie es Vaillard mit seinen Mitarbeitern, Vincent und Rouget, nachgewiesen hat[5], sind die Säugetiere gegenüber dem Tetanusbacillus immun. Auf die Verimpfung großer Mengen reiner Tetanussporen, welche von den ihnen anhaftenden Toxinen befreit wurden, reagieren Kaninchen und Meerschweinchen durch Bildung von Eiteransammlungen, bekommen aber keinen Tetanus. Gegen den Tetanuserreger selbst immun, sind nun die genannten Säugetiere, namentlich das Meerschweinchen, äußerst empfindlich für das Tetanus-Toxin. Minimale Mengen des letzteren genügen schon, um tödlichen Tetanus zu erzeugen. Wenn also diese Krankheit mit Hilfe der Tetanussporen und ohne fertig eingespritzte Toxine erzeugt werden soll, so muß zuerst die natürliche Immunität durch verschiedene Mittel (Beihilfe anderer Mikroben, durch Milchsäure u. s. f.) aufgehoben werden, was ohne Mühe bewerkstelligt werden kann.

Die tägliche bakteriologische Erfahrung bekräftigt noch die allgemeine Schlußfolgerung, daß die Immunität gegenüber lebenden Infektionserregern überhaupt viel häufiger vorkommt als die Unempfind-

lichkeit für bakterielle Giftstoffe. Aber sogar in den Fällen, wo eine natürliche Giftimmunität vorkommt, wo indessen keine genügende Resistenz gegen lebende Bakterien existiert, kann sich im Laufe der Zeit eine starke Empfindlichkeit für das betreffende Toxin einstellen. Als bestes Beispiel kann die Tuberkulose gelten. Der Mensch und das Meerschweinchen, zwei für die menschliche Tuberkulose empfängliche Species, sind im gesunden Zustande unempfindlich für das Tuberkulin. Die Tuberkulose wird aber in diesem Falle trotz der Giftunempfindlichkeit acquiriert. Die letztere wird aber bald durch eine starke Empfindlichkeit ersetzt und zwar in einem solchen Grade, daß sie als bestes diagnostisches Mittel der Tuberkulose verwendet werden kann.

Man sieht aus allen diesen Erörterungen, wie bedeutungsvoll in der Immunitätsfrage die Resistenz gegen die Toxinerzeuger, d. h. gegen die lebenden Infektionserreger ist. Die erste Frage, die wir behandeln müssen, ist demnach: Durch welche Mittel entledigt sich der natürlich immune Organismus der in denselben eindringenden Mikrobien und wie hemmt er sie in ihrer krankheitserregenden Wirksamkeit.

Litteratur *s. S.* **23.**

Kapitel III. Die mikrobiciden und bakterienhemmenden Säfte des Organismus.

Die einfachste Erklärung der natürlichen Immunität gegenüber Infektionserregern ist die Annahme, daß die Zusammensetzung der Körpersäfte, namentlich des Blutplasmas und der Lymphe, für das Leben der Mikroparasiten untauglich ist. Wenn man bedenkt, daß es sehr verbreitete niedere Organismen giebt, welche durch gewisse Mineralstoffe in ihrer Entwickelung durchaus gehemmt werden, wie z. B. der Aspergillus niger, welcher nach Raulin[6] durch minimalste Mengen ($^{1}/_{1600000}$) Silbernitrat in seinem Wachstum aufgehalten wird, so wird man leicht begreifen, daß der Gedanke an die Existenz natürlich mikrobicider Säfte in immunen Organismen besonders plausibel erscheinen mußte.

Seit dem Beginn der mikrobiologischen Richtung in der Medizin hat man sein Augenmerk auf die bactericiden Eigenschaften des Blutes, zum Teil auch der anderen Körpersäfte gerichtet, aber erst seit etwa 11 Jahren hat man dieses Problem systematisch in Angriff genommen. Man hat dabei eine Fülle, zum Teil äußerst wertvoller, Thatsachen gesammelt, welche jedem bekannt sein müssen, welcher sich über die natürliche Immunität ein eigenes Urteil bilden will.

Nach den älteren Untersuchungen von Traube und Gscheidlen[7] über das Verschwinden einiger saprophytischer Bakterien im lebenden Blute, wiederholte Fodor[8] diese Experimente mit Milzbrandbacillen, die er in das Blutgefäßsystem der Kaninchen einspritzte. Das Verschwinden dieser Mikroben aus dem Blute erklärte er durch das bakterienvernichtende Vermögen des Blutplasmas, eine Schlußfolgerung, welche er[9] durch Versuche an extravaskulärem Blute zu verstärken suchte. Durch diese Befunde angeregt, unternahm Nuttall[10] unter Flügge's Leitung eine Reihe planmäßig durchgeführter Experimente, welche bestimmt nachwiesen, daß das defibrinierte Blut mehrerer Wirbeltierarten eine abtötende Wirkung auf Milzbrandbacillen ausübt. Nuttall bemerkte schon, daß eine Erwärmung des Blutes auf 55° diese bactericide

Eigenschaft aufhebt, und konstatierte ferner, daß ein ähnlicher Einfluß auch dem Humor aqueus der Kaninchen und einigen anderen Körperflüssigkeiten zukommt.

Flügge[11] hat diese Thatsachen im Sinne einer Theorie der natürlichen Immunität verwertet, die er auf Grund der baktericiden Wirkung des Blutplasmas, im humoralen Sinne, aufstellte. Der so einfache Gedanke der Immunität, welcher auf einer chemischen Eigenschaft des Blutes, resp. der Körpersäfte überhaupt, beruht, erschien so plausibel und wahrscheinlich, daß er bald eine ganze Reihe Detailuntersuchungen ins Leben rief. In dem Laboratorium von Flügge in Breslau, sowie in vielen anderen in Deutschland und Frankreich entstanden zahlreiche Arbeiten, welche in gleichem Gedankengang den Zweck hatten, die Immunitätserscheinungen auf die baktericide Eigenschaft der Körpersäfte zurückzuführen. Einen besonderen Anstoß gab noch die von Behring[12] ganz unabhängig gemachte Entdeckung der starken baktericiden Wirkung des Blutes weißer Ratten gegenüber Milzbrandbacillen. Dieser in hohem Grade antiseptische Einfluß wurde zur Erklärung der angenommenen natürlichen Immunität der Ratten benutzt.

Nachdem die oben genannten Forscher die wesentlichsten Thatsachen über die mikrobiciden Wirkungen aufgestellt hatten, unternahm Buchner[13] mit seinen Schülern eine große Reihe Untersuchungen über diesen Gegenstand. Anstatt des defibrinierten Blutes benutzte er zum großen Teil das künstlich bereitete Blutserum, untersuchte seine bakterientötenden Eigenschaften unter möglichst verschiedenen Bedingungen und vereinigte die gewonnene Summe der Erfahrungen zu einer Lehre über die mikrobiciden Wirkungen der Körpersäfte, als Grundlage einer humoralen Theorie der natürlichen Immunität.

Indem einige seiner Vorgänger, wie z. B. Behring, die milzbrandabtötende Wirkung des Rattenblutes einer organischen Base zuschrieben, nahm Buchner an, daß das wirksame Prinzip der baktericiden Säfte durch in ihrer chemischen Zusammensetzung vorläufig nicht näher bekannte albuminoide Stoffe, von ihm „Alexine“ genannt, repräsentiert ist. Um ihre volle Wirksamkeit zu entfalten, bedürfen die Alexine verschiedener Salze, unter welchen das Ammoniumsulfat die besten Dienste leistet. Wird das alexinhaltige Serum durch Dialyse seiner Salze beraubt, so wird dessen baktericide Wirkung aufgehoben. Durch Hinzuthun von Salzen wird aber diese Wirkung von neuem hergestellt.

Während niedrige Temperaturen auf die Alexine keinen schädlichen Einfluß üben, werden diese Körper durch eine Erwärmung auf 55—60° zerstört. Alkohol schlägt sie aus ihren Lösungen nieder. Das auf diese Weise seiner Schutzstoffe beraubte Serum verliert seine baktericide Wirkung; eine solche kommt aber der Lösung des Niederschlages in salzhaltigem Wasser zu.

Die Alexine wirken nach Buchner in ganz analoger Weise im Blutserum außerhalb des Organismus, wie im Blutplasma innerhalb des tierischen Körpers. Nur in den Fällen, wo die Bakterien sich in engen Blutkapillaren anhäufen und bloß von geringen Mengen Blutes berührt werden, können sie der Alexinwirkung entzogen werden. Eine ähnliche Erscheinung kann aber auch künstlich hervorgerufen werden, indem man Bakterien, anstatt sie direkt in das alexinhaltige Serum einzuführen, in Watte umwickelt und mit derselben in ein serumhaltiges Röhrchen einbringt. Die Alexine dringen nur langsam durch die Watte, und die

Bakterien gewinnen Zeit, sich an die baktericide Wirkung bis zu einem gewissen Grade anzupassen.

Buchner hat noch viele Versuche über die zerstörende Wirkung des Blutserums auf rote Blutkörperchen angestellt und namentlich die große Analogie zwischen dieser sog. globuliciden und der baktericiden Wirkung hervorgehoben.

Als man, seit der Aufstellung der ersten Thatsachen über die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Körpersäfte, die Beziehungen dieses Faktors zur Immunität erforschen wollte, stieß man sofort auf ernste Widersprüche. Es erschien schon ganz auffallend, daß dasjenige Tier, welches ein starkes baktericides Vermögen des Blutes gegenüber Milzbrandbacillen besitzt, gerade das Kaninchen ist, d. h. eine der für Milzbrand empfänglichsten Säugetierarten. Während der Einsaat von Milzbrandstäbchen in das Augenkammerwasser oder in das Blut von Kaninchen eine sehr starke baktericide Wirkung dieser Säfte folgte, hatte die Verimpfung der Bacillen desselben Ursprungs in den Kaninchenkörper selbst stets tötlichen Milzbrand zur Folge. Lubarsch[14] hat sich mit diesen Thatsachen sehr eingehend beschäftigt, und der genaue numerische Vergleich zeigte ihm bald, daß die baktericide Wirkung außerhalb des Organismus bei weitem viel stärker als innerhalb des Kaninchenkörpers war. Man suchte diesen Einwand möglichst zu entkräftigen, die weitere Folge der Thatsachen brachte indessen eine volle Bestätigung der Schlußfolgerungen von Lubarsch.

Unter den Beispielen einer natürlichen baktericiden Wirkung der Körpersäfte nimmt das milzbrandtötende Vermögen des Rattenblutes unzweifelhaft die erste Stelle ein. Deshalb riet Behring[15] für diejenigen, welche sich ein Urteil in dieser Frage bilden wollten, das Augenmerk ganz besonders auf diesen speziellen Fall zu richten. Nun, er ist genügend untersucht worden, und es hat sich, nach der einstimmigen Angabe mehrerer Forscher, wie Hankin[16], Roux und Metschnikoff[17], herausgestellt, daß die baktericide Wirkung des Rattenblutes nichts mit der mutmaßlich angenommenen Immunität dieser Tiere gegenüber Milzbrand zu thun hat.

Die weißen Ratten, welche sicherlich weniger empfänglich für Milzbrand als Mäuse und Meerschweinchen sind, sind trotzdem nichts weniger als immun. Sie bekommen tötlichen Milzbrand nicht nur infolge der subkutanen Einspritzung des vollgiftigen Virus, sondern schon nach der Einführung des zweiten und sogar des schwächsten, ersten Vaccins. Bei diesem Empfänglichkeitsgrade ist es außerordentlich auffallend, daß das Rattenblut und auch die Peritoneallymphe dieser Tiere eine sehr starke baktericide Wirkung gegenüber Milzbrandbacillen ausüben. Diese Wirkung läßt sich nicht nur außerhalb des Organismus, wie es von Behring zuerst festgestellt wurde, sondern sogar im fremden Tierkörper, wie es von Ogata und Jasuhara[18] und von Behring[19] nachgewiesen wurde, feststellen. Wenn man nämlich Milzbrandbacillen zusammen mit etwas Rattenblut Mäusen einspritzt, so bekommen die letzteren keinen Milzbrand; doch die Ratten, welche ein solches baktericides und schützendes Blut liefern, sterben selbst an ausgesprochenem Milzbrande, wenn sie mit Milzbrandbacillen infiziert werden. Sawtschenko, welcher neuerdings dieses Thema in meinem Laboratorium wieder aufgenommen hat, konnte beobachten, daß die Ratten dem Milzbrande entgehen, wenn bei der Einspritzung der Bacillen ein Bluterguß an der Einführungsstelle des Virus stattfindet. Wird dagegen

das letztere durch eine feine Kanüle eingespritzt, so sterben die Ratten an regelrechtem Milzbrand.

Die Bedeutung dieser Befunde wird noch durch Vergleich mit anderen Thatsachen über die milzbrandtötende Wirkung des Blutes verstärkt. Als wirklich immun gegenüber dem Milzbrande muß unter den Säugern der erwachsene Hund betrachtet werden. Sollte die natürliche Immunität sich durch baktericides Vermögen des Blutes erklären, so müßten wir beim Hunde gerade ein sehr stark milzbrandabtötendes Blut finden. In der Wirklichkeit ist aber gerade das Gegenteil der Fall. Die Milzbrandbacillen entwickeln sich ganz gut im Hundeblut[20], welches gar kein namhaftes abtötendes Vermögen besitzt. Beobachtungen, welche im entgegengesetzten Sinne aufgefaßt wurden, haben sich als unrichtig herausgestellt[21]. Das Ausbleiben der milzbrandtötenden Wirkung des Hundeblutes ist sehr bezeichnend nicht nur im Vergleich mit der entgegengesetzten Wirkung des Rattenblutes, sondern auch angesichts der Thatsache, daß das Blut der sehr empfänglichen Kaninchen ein ziemlich starkes baktericides Vermögen für Milzbrandstäbchen aufweist.

Solche Fälle, wie derjenige des Rattenserums, haben sich als seltene Ausnahme herausgestellt. Das Beispiel des Hundeblutes dagegen, welches ein üppiges Wachstum der Milzbrandbacillen (gegenüber welchen das Tier selbst immun ist) erlaubt, gehört dagegen zur allgemeinen Regel.

Um den Nachweis der baktericiden Wirkung reiner Körpersäfte zu liefern, impften einige Forscher in den tierischen Organismus Bakterien, namentlich Milzbrandbacillen, welche vorher in geschlossene, für Flüssigkeiten durchlässige Päckchen eingebracht wurden. So behaupteten Fahrenholz[22] und Petruschky[23], daß Milzbrandstäbchen, in den Körper natürlich immuner Tiere, wie Frösche, unter dem Schutze von Papierpäckchen oder von abgeschnittenen Darmstücken eingeführt, zu Grunde gehen und keine Kultur gestatten. Pekelharing[24] ging noch weiter und behauptete, daß unter solchen Bedingungen sogar Milzbrandsporen von zellenfreien Körpersäften abgetötet werden.

Diese Angaben haben sich indessen als irrtümlich herausgestellt. Ich habe zu wiederholten Malen[25] üppige Milzbrandkulturen unter den oben angegebenen Bedingungen bei natürlich immunen Tieren erhalten. In meinem Laboratorium hat Trapeznikoff[26] die Angaben von Pekelharing widerlegt, und dasselbe ist ebenfalls von Sanarelli[27] gemacht worden, welcher die Milzbrandsporen in Kollodiumsäckchen einschloß und die letzteren unter die Haut der Kaninchen einführte. Die Sporen keimten in der zellenfreien Lymphe aus und lieferten üppige und stark virulente Kulturen.

Roux hat diese Methode der Kollodiumsäckchen ganz allgemein eingeführt, um bei natürlich immunen Tieren sehr reichhaltige Kulturen verschiedenartigster Bakterien zu erhalten und deren Virulenz in auffallender Weise zu erhöhen. Diese Methode hat sich sehr gut bewährt und sich deshalb im Institut Pasteur fest eingebürgert.

Man begreift wohl, daß es unter diesen Umständen unmöglich ist, die baktericide Wirkung des Blutes als Ursache der natürlichen Immunität zu betrachten. Diese Schlußfolgerung wird uns erlauben, nur ganz kurz bei der Frage der bakterienfeindlichen Eigenschaften anderer Körpersäfte zu verweilen. Man hat diese Wirkung am Humor aqueus[28] verschiedener Tierspecies, an der Pericardialflüssigkeit (Nuttall), dem pleuritischen Exsudate, dem peritonitischen Transsudate, der Hydrocele-

flüssigkeit und in dem serösen Inhalte der Brandblase beim Menschen gefunden[29]. Eine ebensolche baktericide Eigenschaft haben Wurtz und Lermoyez[30] dem Eiereiweiß und dem Nasenschleim zugeschrieben, welche Angaben jedoch von anderer Seite nicht bestätigt werden konnten. Sanarelli[31] hat eine baktericide Wirkung des menschlichen Speichels angenommen, welche jedoch nach den letzten Versuchon von Huguenschmidt[32] kaum vorhanden ist.

Obwohl die Lehre über die mikrobentötende Wirkung der Körpersäfte, als allgemeine Ursache der Immunität, anfangs mit offenen Armen, namentlich in Deutschland, aufgenommen wurde, mußte sie jedoch bald, unter dem Druck der Thatsachen, verlassen werden. Dafür geben uns die über die Frage erschienenen zusammenfassenden Referate Zeugnis. Im Jahre 1894 äußerte sich Stern[33] über die Frage folgendermaßen: „Beziehungen zwischen der bakterientötenden Wirkung des Blutes und der Immunität lassen sich durchaus nicht konstant bei allen Infektionen nachweisen; sie sind jedoch in einigen Fällen so deutlich ausgesprochen, daß für diese ein Zusammenhang zwischen beiden höchst wahrscheinlich ist.“ Dieses Urteil stammt von einem Forscher, welcher sich früher sehr sympathisch zur Lehre über die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Körpersäfte stellte und sich viel mit Untersuchungen auf diesem Gebiete beschäftigt hatte. Im Jahre 1895 hat ein anderer Autor, welcher sich ebenfalls viel mit der Immunitätsfrage vom humoralen Standpunkte abgab, G. Frank[34], einen Ueberblick über den gegenwärtigen Stand der Frage gegeben. Seine Schlußfolgerung darüber ist folgende: „Es ergiebt sich mit aller Evidenz, daß nur in wenigen Ausnahmefällen die Immunität eines Tieres — angeborene oder erworbene — mit der baktericiden Eigenschaft seines Blutserums zusammentrifft. Als einziges Tier, das absolut empfänglich für Milzbrand ist und in dessen Blute jede baktericide Wirkung ausbleibt, kann heute nur noch die Maus gelten.“ „Die baktericide Wirkung des Blutserums ist eine Thatsache, zweifelsohne auch von großer biologischer Bedeutung; sie kann aber sicherlich nicht als eine allgemein giltige Ursache der Immunität, weder der angeborenen noch der erworbenen, gelten.“

Behring, welcher einer der Hauptvertreter der Lehre der baktericiden Körpersäfte, als Ursache der Immunität, war und welchem die Wissenschaft die interessantesten Entdeckungen auf diesem Gebiete (milzbrandfeindliche Wirkung des Rattenblutes, sowie die starke baktericide Wirkung des Blutes der gegen den Vibrio Metschnikowii geschützten Meerschweinchen) verdankt, hat diese Theorie gänzlich verlassen[35]. Er hält sie für überwunden und faßt diesen Standpunkt als einen großen Fortschritt in der Lehre über Immunität auf. In seiner soeben erschienenen allgemeinen Uebersicht der Immunitätsfrage gedenkt Behring[36] sogar der Lehre über die baktericiden Wirkungen der Körpersäfte mit keinem Worte.

In letzterer Zeit hat Kruse[37] versucht, die Theorie der baktericiden Wirkung als Grundlage der Immunität von neuem zu bekräftigen. Aber auch er muß gestehen, daß „die Eigenschaft des Blutserums als Nährboden nicht in allen Fällen einen sicheren Index der Immunität abgiebt“ (S. 399). Kruse bezieht sich in seinen positiven Behauptungen auf die in seinem Laboratorium von Bonaduce gemachte Arbeit „über Beziehungen des

Blutserums von Tieren zur natürlichen Immunität"[38]. Da aber in diesen Untersuchungen nur ein Fall der natürlichen Immunität, und zwar die Widerstandsfähigkeit des Hundes gegenüber dem Anthraxbacillus behandelt wurde, und da hier gerade Bonaduce, im Anschluß an seine Vorgänger, keine bakterieide Wirkung des Blutes konstatieren konnte, so ist es unmöglich, diese Arbeit als sichere Basis für die Theorie der baktericiden Saftwirkung zu betrachten. Dies um so mehr, als sich in die Versuche von Bonaduce ernstliche Irrtümer eingeschlichen haben. So hält er seine Milzbrandkulturen für asporogen, obwohl sie, trotz einer $^1/_4$-stündigen Erwärmung auf 80°, Kaninchen und Meerschweinchen an typischem Milzbrande töteten!

Die oben zusammengefaßten Daten, unterstützt durch die Ergebnisse an natürlich immunen Tieren, denen man die betreffenden Bakterien einführte, liefern den Beweis, daß die rein humorale Theorie der baktericiden Wirkung der Körpersäfte als Erklärung der natürlichen Immunität bei Infektionskrankheiten unmöglich festzuhalten ist.

Litteratur s. S. 23.

Kapitel IV. Die mikrobiciden Sekretionen tierischer Zellen als Ursache der natürlichen Immunität.

Die Unmöglichkeit, die natürliche Immunität gegenüber lebenden Infektionserregern durch Annahme fertiger, im Plasma gelöster mikrobicider Stoffe (Alexine) zu erklären, hat einige Anhänger dazu geführt, diese rein humorale Anschauung durch eine andere zu ersetzen, welche sich besser mit den Thatsachen in Einklang bringen ließe.

In der Diskussion über die baktericide Wirkung des Blutes habe ich[39] bereits vor mehreren Jahren die Vermutung geäußert, daß wenigstens ein Teil dieser Wirkung auf Stoffe zu beziehen ist, welche bei der Bereitung des Serums aus den weißen Blutkörperchen entstammen. Später haben einige englische Forscher, namentlich Hankin[40], Kanthack und Hardy[41] dieses Thema aufgenommen und zu einer Lehre erhoben, nach welcher die bakterientötenden Alexine als Sekretion von eosinophilen Leukocyten aufgefaßt werden müssen. Nach dieser Theorie werden die pathogenen Mikroben bei immunen Tieren durch flüssige Bestandteile der Körpersäfte vernichtet, welche stets durch eine bestimmte Leukocytenart geliefert werden: Die eosinophilen Körner sollen gemäß dieser Anschauung einen Vorrat von Alexinen darstellen, welche allmählich in das Blutplasma ausgeschieden werden.

Diese Lehre stieß sofort auf unüberwindliche Hindernisse. Wie es in meinem Laboratorium von Mesnil[42] nachgewiesen wurde, giebt es unter niederen Wirbeltieren, namentlich Knochenfischen, Arten (der Barsch z. B.), welche überhaupt keine eosinophilen Leukocyten besitzen und welche trotzdem für Milzbrand unempfänglich sind. Dieses Beispiel der natürlichen Immunität konnte in keiner Weise weder auf eine Thätigkeit eosinophiler Zellen, noch auf eine baktericide Wirkung des Blutplasmas überhaupt bezogen werden. Auf der anderen Seite konnte der Nachweis geliefert werden, daß die eosinophilen Körner durchaus nicht als auszuscheidende Sekretionsprodukte, sondern als umgewandelte Residuen der Nahrungsstoffe der Leukocyten aufgefaßt werden müssen.

Wenn es aber dadurch bewiesen wurde, daß die baktericiden Alexine nicht als eosinophile Ausscheidungen in Anspruch genommen werden

konnten, konnte man noch die Frage aufwerfen, ob dieselben nicht als Sekretion anderer Leukocyten oder der Leukocyten überhaupt angenommen werden mußten. Dieses letztere Problem wurde neuerdings von mehreren Forschern in Angriff genommen und namentlich durch die Schulen in Löwen (Belgien) und München im positiven Sinne beantwortet. Denys[43] und sein Schüler Havet[44] haben in mehreren Reihen von Versuchen die nahen Beziehungen zwischen der Leukocytenmenge und der baktericiden Wirkung des Blutes, resp. der Exsudate zu bestimmen gesucht. Sie haben nachgewiesen, daß im Stadium der Hypoleukocytose das bakterientötende Vermögen des Blutserums abnimmt, während in demjenigen der Hyperleukocytose diese Wirkung merklich steigt.

Buchner[45] und seine Schüler haben ihrerseits analoge Versuche angestellt und sind zu ganz ähnlichen Schlußfolgerungen gelangt. So hat der erstgenannte Forscher konstatiert, daß das leukocytenreiche Pleuraexsudat viel tödlicher für Bacillus coli ist, als das Blutserum derselben Tiere (Kaninchen). Hahn[46] hat dieses Thema eingehend untersucht und eine Anzahl in demselben Sinne sprechender Resultate erhalten. So hat er nachgewiesen, daß „der Zusatz von Leukocytenflüssigkeit zum Serum die baktericide Kraft desselben verstärkt“ (S. 129) und „daß der Leukocytenflüssigkeit an sich, auch ohne Zumischung von Serum, ein starkes, baktericides Vermögen innewohnt“ (S. 131).

Bordet[47] hat in mehreren, in meinem Laboratorium angestellten Versuchsreihen ebenfalls nachgewiesen, daß Leukocyten baktericide Stoffe an das Serum abliefern. Die Thatsache, daß eine gewisse Uebereinstimmung zwischen der bakterientötenden Wirkung des Blutes und der Leukocytenmenge besteht, kann somit als bestehend angenommen werden. Daß aber die Gesamtheit der baktericiden Wirkungen der Körpersäfte auf solche leukocytären Stoffe zurückzuführen ist, ist unannehmbar, weil ja der Humor aqueus, dessen mikrobentötende Eigenschaft mehrmals betont wurde, keine oder fast keine Leukocyten enthält.

Es fragt sich nunmehr, wie die den Leukocyten entstammenden Alexine bei der Immunität verwertet werden. Nach Buchner, dessen Ansicht bereits von mehreren Forschern[48] gebilligt wird, sind die Alexine Sekretionsprodukte lebender Leukocyten. Diese Zellen begeben sich nach der Vorstellung Buchner's massenhaft an die Orte der Einsiedelung der Mikroben und scheiden dann ihre baktericiden Alexine aus, welche nun die im Plasma befindlichen Mikroben ganz abtöten oder wenigstens stark beschädigen. In seinem auf dem internationalen Kongresse in Budapest im Jahre 1894 gehaltenen Vortrage stellte Buchner[49] den Satz auf, daß „die Leukocyten eine wichtige Funktion bei den natürlichen Abwehrvorkehrungen des Organismus besitzen“ ... „durch gelöste Stoffe, welche von ihnen secerniert werden“.

Hahn[50] hat im Laboratorium von Buchner diese Ansicht durch Versuche stützen wollen, welche beweisen, daß das ungeronnene, aber zellenfreie Histonblutplasma ebenso baktericid wirkt, wie das Blutserum. Hahn glaubt nun, daß im Histonblut „die Leukocyten noch im unversehrten Zustande“ sich befinden und dass also die Alexine des Plasmas nicht durch Zerfall der Leukocyten, sondern durch die Absonderungsthätigkeit dieser Zellen gebildet werden. Diese Annahme findet aber einen wichtigen Einwand in der von Hahn mitgeteilten Thatsache, daß sein zellenfreies Histonplasma durch Centrifugieren des Blutes und durch ein „mehrstündiges Stehen im Eisschranke“ gewonnen wurde. Unter

solchen Bedingungen darf man keineswegs eine „Unversehrtheit“ der Leukocyten annehmen. Uebrigens spricht sich in seiner neuesten Arbeit Hahn[51] selbst sehr viel vorsichtiger über die vorliegende Frage aus. So sagt er: „Meine Versuche mit Lilienfeld'schem Histonblut, in dem die Leukocyten wohl erhalten sind, sprechen dafür, dass dieselben durch ein Sekretionsprodukt die Bakterien zu schädigen vermögen, ohne indessen die Frage zu einem völligen Abschluß zu bringen.“

Um dieses wichtige Problem zu entscheiden, muß man vor allem untersuchen, ob Bakterien im natürlich immunen Organismus wirklich in den Körpersäften, in der Nähe oder Ferne der Leukocyten abgetötet werden, oder ob sie wo anders zu Grunde gerichtet werden. Es lassen sich darüber leicht direkte Versuche anstellen (worüber wir im nächsten Kapitel berichten werden), welche beweisen, daß die Theorie der durch Leukocyten ausgeschiedenen Alexine nicht angenommen werden kann. Hier will ich nur betonen, daß diese Lehre, welche das Abtöten der Bakterien durch im Plasma gelöste secernierte Alexine keineswegs zu den humoralen Theorieen zugerechnet werden darf. Denn eines ihrer Hauptpunkte bildet die Annahme, daß die Leukocyten, durch ihre Sensibilität geleitet, sich an die Invasionspunkte begeben, um dort eine andere rein physiologische, aktive Leistung, die Sekretion der Alexine, zu bewerkstelligen.

Litteratur *s. S.* 23.

Kapitel V. Ueber das intracelluläre Abtöten der Mikrobien und dessen Bedeutung für die natürliche Immunität.

Wenn pathogene Mikrobien in intakte Hohlräume des menschlichen und tierischen Körpers gelangen, so können sie leicht mit Sekreten und Exkreten, wie Speichel, Harn, Kot, Vaginalschleim u. s. w., nach außen befördert werden. Sie können aber auch an Ort und Stelle abgetötet werden, wie es namentlich durch den sauren Magensaft und die sauren Vaginalsekrete oft geschieht.

Wenn dagegen die Mikroorganismen in die geschlossenen Höhlen und ins Innere der Gewebe eindringen, so werden sie, bei natürlich immunen Organismen, nach kürzerem oder längerem Verbleiben regelmäßig abgetötet, ohne nach Außen weggeschafft zu werden. Vegetative Stadien werden in der Regel binnen kurzer Frist zu Grunde gerichtet und nur in einigen Fällen bleiben solche längere Zeit, sogar mehrere Jahre lang, im immunen Organismus lebendig. Resistente Stadien dagegen, namentlich Sporen, wenn sie in ihrem Auskeimen verhindert werden, bleiben für gewöhnlich sehr lange im Körper bestehen, ohne nach außen befördert zu werden. Die Vorgänge, welche sich dabei im Tierkörper abspielen, lassen sich bis in ihre Einzelheiten verfolgen, wenn man die bakterienhaltigen Exsudate und Gewebe mit der nötigen Vorsicht untersucht.

Nach dem Einbringen der Mikrobien in den natürlich immunen Organismus sieht man bisweilen, daß ein Teil von ihnen bald zu Grunde geht, wie es so oft nach der Uebertragung der Bakterien in andere Medien geschieht. Indessen bleibt zunächst der größte Teil davon am Leben. Solche Mikrobien werden nun von verschiedenen Amöboidzellen ins Innere ihres Zelleninhaltes aufge-

nommen. Dieser Vorgang wird jetzt allgemein, nach dem Vorschlage des Verfassers als Phagocytose, die Fremdkörper auffressenden Zellen dagegen als Phagocyten bezeichnet.

Unter den Phagocyten giebt es mobile, aber auch fixe Gewebselemente. Als mobile Phagocyten müssen die ein- und mehrkernigen Leukocyten (mit Ausschluß der kleinen Lymphocyten und der Mastzellen Ehrlich's) und die sog. Wanderzellen der Gewebe bezeichnet werden. Die Rolle der fixen Phagocyten wird vornehmlich durch viele Endothelzellen (darunter namentlich die sog. Sternzellen Kupffer's), die Pulpazellen der Milz und des Knochenmarks, einige Bindegewebszellen und in seltenen Fällen auch Nervenzellen (Ganglienzellen bei der Lepra) und Muskelzellen (Sarkoplasma) übernommen. Bisweilen verschmelzen mehrere einkernige Phagocyten zu grösseren Plasmodien, welche ebenfalls eine phagocytäre Funktion ausüben und als Riesenzellen bekannt sind. Unter den letzteren giebt es auch solche, welche durch Protoplasmawachstum, von einer Kernproliferation begleitet, gebildet werden*).

Wenn Mikrobien in die Nähe der Phagocyten eines natürlich immunen Organismus gebracht werden, z. B. wenn Bakterien direkt in den Blutkreislauf eingespritzt werden, so werden dieselben von beweglichen und fixen Phagocyten aufgenommen. Die letzteren fressen die Mikrobien mit Hilfe ihrer Protoplasmaausläufer auf. Wenn dagegen die Mikroorganismen an solche Orte gelangen, wo wenig oder gar keine Phagocyten vorhanden sind, wie z. B. in das Subkutangewebe, in die Cornea oder in die vordere Augenkammer, dann erfolgt die Einwanderung beweglicher Phagocyten (Leukocyten) nach solchen bedrohten Punkten, und diese Einwanderung wird bei Wirbeltieren durch eine mehr oder weniger ausgesprochene entzündliche Emigration ermöglicht. Die lokale Mikrobienansiedelung ruft demnach eine örtliche Reaktion hervor, welche sich als ein Entzündungsprozeß offenbart. Bei diesem erfolgt meistens eine sehr starke Auswanderung der Leukocyten, während die anderen Entzündungserscheinungen (Hyperämie, Transsudation u. s. w.) mehr in den Hintergrund treten.

Es ist in einer sehr großen Reihe von Untersuchungen festgestellt worden, daß die Phagocytose bei der natürlichen Immunität eine außerordentliche Ausdehnung hat. Diese Regel ist so konstant, daß man nach dem Umfange der Phagocytose sehr oft voraussagen kann, ob das Versuchstier den Sieg über die Mikrobien davontragen oder diesen erlegen wird. Selbst Autoren, welche der Phagocytentheorie gegenüber sich sehr feindlich verhalten, gelangen zu folgenden Schlußfolgerungen. „Der Prozeß der Phagocytose — wie Kruse[52] in seiner Bearbeitung der Mikroorganismen von Flügge sagt — ist außerordentlich weit verbreitet und stellt sich regelmäßig gerade da ein, wo die Infektion für den Organismus eine günstige Wendung nimmt, d. h. im relativ unempfänglichen Tier und bei relativ schwachem Virus, während er zu fehlen oder zurückzutreten pflegt bei raschem siegreichen Verlauf der Infektion." So kann man auch sehen, daß bei dem natürlich gegen Milzbrand immunen Hund, dessen Blutserum (wie im Kapitel III, S. 13 betont wurde) so gut wie keine baktericide Wirkung zeigt, die Milzbrandbacillen eifrigst von Leukocyten aufgefressen werden.

*) Die polymorphkernigen Leukocyten und Wanderzellen werden als Mikrophagen, die großen einkernigen Leukocyten und alle fixen Phagocyten als Makrophagen bezeichnet.

Diese Thatsache wurde zuerst von Hess[53] konstatiert und seitdem von vielen Forschern bestätigt. Denys und Havet[54] haben im extravaskulären Hundeblute eine sehr energische Phagocytose der Milzbrandbacillen wahrgenommen. Eine solche läßt sich sehr leicht im subkutanen Exsudate beobachten, welches sich nach der Milzbrandimpfung bildet.

Bei intravenöser Einspritzung virulenter Milzbrandbacillen in natürlich immune Tiere (Frösche[55]) oder bei Einspritzung abgeschwächter Stäbchen (in Kaninchen[56]) werden diese Bakterien massenhaft von verschiedenen Phagocyten aufgenommen.

Wenn man einige Bakterien natürlich immunen Tieren in die Bauchhöhle einspritzt, so kommt es bisweilen vor, daß ein Teil der ersteren extracellulär zu Grunde geht, wie es zuerst von R. Pfeiffer[57] für sehr abgeschwächte, in die Peritonealhöhle der Meerschweinchen eingeführte Choleravibrionen konstatiert wurde. Wenn man aber die natürliche Immunität dieser Tiere gegen die Choleravibrionen gewöhnlicher Virulenz prüft, so findet man regelrecht eine sehr starke Phagocytose[58]. Dasselbe wurde neuerdings von R. Pfeiffer und Kolle[59] für die natürliche Immunität der Meerschweinchen gegenüber der peritonealen Einführung der Typhusbacillen bestätigt. „Bei dieser Bakterienvernichtung im Peritoneum normaler Tiere — sagen diese Forscher — beteiligen sich unzweifelhaft die massenhaft sich ansammelnden Leukocyten; man sieht aber auch einen Teil der Bakterien frei in der Exsudatflüssigkeit zu Grunde gehen.“ Dieses Zeugnis erlangt eine besondere Wichtigkeit dadurch, daß es von einer Schule ausgeht, welche sich stets durch eine sehr heftige Opposition gegenüber der Phagocytenlehre auszeichnete.

Sämtliche angeführten Beispiele beziehen sich auf die Aufnahme resp. Abtötung der vegetativen Bakterienformen. Aber auch Sporen entgehen nicht der phagocytären Reaktion. Wie es übereinstimmend von vielen Forschern für Sporen der Milzbrandstäbchen[60], des Bacillus des malignen Oedems[61], des Rauschbrandes[62] und des Tetanusbacillus[63] nachgewiesen wurde, werden viele von diesen Dauerformen, ohne auszukeimen, von Phagocyten aufgenommen. Einige Sporen werden von diesen Zellen abgetötet, viele bleiben dagegen lebendig, werden aber im Inneren der Phagocyten an ihrer Auskeimung verhindert. Nur in den Fällen, wenn diese Zellen absterben oder abgeschwächt werden, bekommen die Sporen die Oberhand und keimen zu Bacillen aus.

Es ist nicht nötig, die Anzahl der Beispiele der Phagocytenthätigkeit bei natürlich immunen Tieren weiter zu vergrößern. Die angeführten Thatsachen und Schlußfolgerungen sind genügend, um deren große Bedeutung zu beweisen und das nähere Eingehen in die Vorgänge der Phagocytose zu rechtfertigen.

Das Hauptmoment der phagocytären Reaktion besteht in dem Abtöten aufgenommener Mikroben, einem chemischen Prozeß. Die Phagocyten besitzen fertige mikrobicide Stoffe oder bilden solche je nach Bedarf, erst nach dem Auffressen der Mikroben. Bei dem Zugrundegehen der Phagocyten, wie es bei der Blutentnahme oder bei den Einspritzungen in die serösen Höhlen reichlich stattfindet, wird ein Teil dieser bактericiden Stoffe nach außen entleert, und diese sind es, welche einen großen Teil der Alexine der Sera repräsentieren. Durch diese Annahme finden mehrere Thatsachen ihre Erklärung, welche sonst ganz paradox klingen. So habe ich oft beobachtet[64], daß Milzbrand-

bacillen im Exsudate der Meerschweinchen außerhalb des Organismus gänzlich absterben, während die solche Exsudate liefernden Tiere selbst an Milzbrand zu Grunde gehen. Mein Assistent J. Bordet hat eine solche Erscheinung ganz regelmäßig bei der Streptokokkeninfektion konstatiert. Das Abtöten der Bakterien wird hier offenbar durch Stoffe ermöglicht, welche aus den außerhalb des Organismus absterbenden Leukocyten der Exsudate abstammen.

Die Verhinderung der Sporenauskeimung im Inneren der Phagocyten ist ebenfalls ein chemischer Prozeß, welcher sich einstweilen nicht mit Sicherheit definieren läßt. Es giebt Phagocyten, welche in ihrem Zellinhalte saure*), andere dagegen eine ausgesprochene alkalische Reaktion**) aufweisen. Nach A. Kossel[65] gelangen Nukleïnsäuren aus dem Zellenkerne in die Zellsubstanz, um in den letzteren ihre baktericide Kraft auszuüben. Im ganzen darf man jetzt schon annehmen, daß die chemischen Prozesse in den Phagocyten sehr mannigfaltig sein müssen.

Aber bevor die Phagocyten in den Stand gesetzt werden, ihre mikrobicide oder mikrobenhindernde Wirkung auszuüben, findet noch eine ganze Reihe vorbereitender Vorgänge statt, welche sich auf die Sensibilität der Phagocyten zurückführen lassen. Um Mikroben aufzunehmen, müssen die fixen Phagocyten ihre Protoplasmafortsätze ausstrecken und die herannahenden Parasiten von ihnen umfließen lassen; die mobilen Phagocyten müssen sich dazu noch den Mikroben selbständig nähern. Seit dem Beginn der Phagocytenforschungen hat man diese Erscheinungen als den Ausdruck einer Sensibilität betrachtet[66]; aber erst einige Jahre später hat man in mehr systematischer Weise die Lehre über die Sinnesäußerungen der Phagocyten überhaupt und die „Chemotaxis“ im besonderen aufgebaut.

Leber[67], Massart und Ch. Bordet[68] haben durch direkte Versuche nachgewiesen, daß Leukocyten die Fähigkeit besitzen, die chemische Zusammensetzung ihrer Umgebung zu fühlen, infolge welcher sie einigen Substanzen sich nähern (positive Chemotaxis), von anderen dagegen sich fern halten (negative Chemotaxis). Diese Lehre ist mehrmals angegriffen worden, aber mit Unrecht, sodaß jetzt ganz allgemein die positive und die negative Empfindlichkeit der Phagocyten angenommen wird[69].

Man kann als allgemeine Regel aufstellen, daß die Phagocyten natürlich immuner Tiere eine positive Chemotaxis gegenüber den Mikroben aufweisen, in Bezug auf welche sie gerade immun sind. Infolge dieser Fähigkeit nähern sich die Leukocyten diesen Mikroben und nehmen sie in ihren Zellkörper auf. Es ist früher oft die Frage aufgeworfen worden, ob solche Mikroben im lebendigen bez. virulenten Zustande aufgenommen werden. Dies unterliegt jetzt keinem Zweifel mehr. Durch mannigfaltige und einwandfreie Versuche ist als allgemeine Regel nachgewiesen worden, daß die von Phagocyten aufgenommenen Mikroben lebendig und virulent sind. Exsudate, welche keine freien, sondern ausschließlich phagocytierte Milzbrandbacillen enthalten, erzeugen bei empfänglichen Tieren tödlichen

*) Z. B. die Leukocyten der Lungenschnecken nach Cuénot, Archives de Biologie (1892) 12. Bd.

**) Z. B. die Phagocyten des Nagers Meriones Shawii, welche Tuberkelbacillen abtöten.

Milzbrand. Direkte Beobachtungen lehren auch, daß, wenn bakterienhaltige Phagocyten außerhalb des Körpers gehalten werden, die Zellen unter ungünstigen Bedingungen absterben, während die in denselben enthaltenen Bakterien neue Generationen solcher erzeugen [70].

Uebrigens ist die Aufnahme der Mikroben ins Innere der Phagocyten allein noch nicht genügend, um die pathologische Bedeutung der ersteren aufzuheben. Es gehört dazu ein Abtöten oder wenigstens eine Verhinderung der schädlichen Thätigkeit der aufgenommenen Parasiten. So giebt es Fälle, wo pathogene Mikroben sich an den Zellinhalt der Phagocyten derart anpassen, daß sie dort weiter leben und sich vervielfältigen. Dies geschieht auch, wenn Phagocyten durch irgend welche Schädigung abgeschwächt werden. Dann kann die natürliche Immunität aufgehoben werden und das sonst immune Tier nunmehr empfänglich werden. Als Beispiel kann man das Huhn anführen, welches gegenüber Milzbrand immun ist, durch Einwirkung der Kälte aber, nach der Entdeckung von Pasteur und Joubert [71], seiner Immunität beraubt wird. Nach den Untersuchungen Wagner's [72] werden dabei die Phagocyten beschädigt und deshalb ohnmächtig der Infektion durch Milzbrandbacillen Einhalt zu thun.

Die in diesem Kapitel auseinandergesetzte Rolle der Phagocyten erklärt auch genügend die oben (in Kapitel III, S. 13) hervorgehobene allgemeine Thatsache, daß die vor den Phagocyten, durch Einführung in Kollodiumsäckchen, geschützten Mikrobien ganz gut in den Körpersäften natürlich immuner Tiere gedeihen und dabei sehr virulent werden. Mittels dieser von Roux allgemein angewendeten Methode werden pathogene Mikroben im natürlich immunen Organismus wochen- und monatelang in virulentem Zustande aufbewahrt.

Ein Ueberblick über die in den letzten drei Kapiteln zusammengestellten Forschungsergebnisse genügt vollkommen, um die ganz hervorragende Bedeutung der Phagocytose bei dem Zustandekommen der natürlichen Immunität gegen lebende Infektionserreger zu beweisen.

Litteratur s. S. 23.

Kapitel VI. Ueber die natürliche Giftimmunität.

Wie wir bereits in den früheren Kapiteln erwähnt haben, ist die natürliche Immunität gegen bakterielle und analoge Gifte viel seltener, als die Immunität gegen die Giftbildner, d. h. gegen die lebenden Infektionserreger. Die Fähigkeit mancher Organismen, sich durch natürliche Abwehrkräfte vor diesen letzteren zu schützen, ist deshalb ganz besonders wertvoll. Aber sogar bei solchen Wesen, welche sich einer natürlichen Giftimmunität erfreuen, ist das Abtöten der Giftbildner von großer Wichtigkeit; denn die Giftimmunität ist immer nur eine beschränkte und dazu kann eine ungehinderte Vermehrung der Mikrobien in einem giftimmunen Organismus den Tod durch Erschöpfung und durch mechanische Momente (Verstopfung wichtiger Gefäße u. a.) verursachen.

Diese Sätze können am besten durch ein von mir mehrmals mit demselben Erfolge wiederholtes Experiment illustriert werden. Unter den Tieren, welche gegenüber bakteriellen Giften natürlich, und zwar hochgradig immun sind, müssen verschiedene Wirbellose, namentlich Arthropoden, citiert werden. So sind die Larven des Nashornkäfers natürlich immun

gegen große Dosen von Diphtherie-, Tetanus- und Choleragift. Frösche sind dagegen sehr empfindlich für beide letztgenannten Gifte. Spritzt man den Nashornkäferlarven und kleinen grünen Fröschen (R. esculenta) desselben Gewichtes die gleiche Quantität (0,5 ccm) löslichen Choleragiftes[73] ein, so bleiben die ersteren dauernd gesund, während die letzteren binnen einer Stunde an Vergiftung sterben. Wenn man dagegen, statt des fertigen Giftes, den beiden genannten Tierarten lebende Choleravibrionen (je $^{1}/_{12}$ Agarkultur) einspritzt, so gehen die Nashornkäferlarven an allgemeiner Choleravibrionensepsis zu Grunde, während die Frösche ganz gesund bleiben. Die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens liegt darin, daß die Leukocyten der Frösche gierig die Choleravibrionen auffressen und sie in ihrer Giftproduktion verhindern, während die Leukocyten der Käferlarven diese Bakterien unberührt lassen, sodaß diese ungestört den ganzen Larvenorganismus erfüllen und dadurch zu Grunde richten.

Beispiele der Giftimmunität sind bereits seit langer Zeit gegenüber dem Schlangengift bekannt. So wußte man, daß viele Schlangen und einzelne Säuger, wie Igel, Schweine und der Ichneumon[74] gegen Schlangengift sehr resistent sind. Skorpione wiederum sind gegen ihr eigenes Gift immun[75]. Seit der Entdeckung der Bakteriengifte hat man ebenfalls zahlreiche Beispiele einer natürlichen Giftimmunität gefunden. Außer der oben schon erwähnten Immunität der Ratten gegenüber dem Diphtheriegift sei hier noch die relative Unempfänglichkeit der Mäuse für dieses Gift hervorgohoben. Krokodile, welche überhaupt sehr immun gegenüber vielen pathogenen Bakterien und vielen Bakteriengiften sind, sind dagegen empfänglich für das Diphtheriegift.

Das stärkste unter den Bakteriengiften — das Tetanustoxin — übt bloß geringen Einfluß auf mehrere Vogelarten, wie z. B. das Huhn[76], aus. Die Reptilien sind ihm gegenüber gänzlich immun. Krokodile und Schildkröten können sehr große Mengen davon unbeschadet vertragen. Arthropoden, wie Spinnen, Skorpione und Insekten sind ebenfalls sehr unempfindlich.

Wenn es schon nicht leicht ist, der Ursache der natürlichen Immunität gegen lebendige Infektionserreger nachzuforschen, so ist es noch bei weitem viel schwieriger, dieses Problem in Bezug auf Giftimmunität zu lösen. Es giebt ja bis jetzt keinen anderen Beweis der Existenz eines Bakteriengiftes, als das Tierexperiment.

Nach der bewunderungswerten Entdeckung der Antitoxine durch Behring war man geneigt, anzunehmen, daß auch die natürliche Giftimmunität auf dem Vorhandensein von Antitoxinen im Blute beruht. Indessen hat die Untersuchung der natürlichen Immunität des Huhns gegenüber dem Tetanustoxin durch Vaillard[77] festgestellt, daß dem nicht so ist und daß das Blut dieser Tiere keine angeborene antitoxische Eigenschaft besitzt. Dasselbe ist später auch für das Blut der Ratten gegenüber dem Diphtherietoxin[78] nachgewiesen worden.

Die natürliche Giftimmunität kann demnach nicht der Antitoxicität des Blutes zugeschrieben werden. Behring[79] drückt diese Wahrheit in dem Satze aus: „Antitoxin finden wir im Blute der von Natur immunen Individuen nicht." Es giebt wohl einige Angaben über die antitoxische Wirkung des Schlangenblutes, sowie desjenigen vom Herpestes und vom Igel gegenüber dem Schlangengifte. Nach meinen Untersuchungen ist das Skorpionenblut sehr ausgesprochen antitoxisch

gegenüber dem Skorpionengift. Diese Fälle lassen aber nicht eine allgemeine Deutung zu.

Bei vielen natürlich giftimmunen Tieren, wie z. B. bei den Schildkröten und den Nashornkäferlarven, bleibt das Blut, mehrere Monate nach der Einführung des Tetanustoxins, giftig, d. h. stets tetanuserzeugend, und trotzdem bleiben diese Tiere durchaus unempfindlich. Es kann somit weder die Antitoxinbildung noch die rasche Zerstörung oder Ausscheidung der Gifte als Ursache der Giftimmunität angesprochen werden. Diese definiert man als eine angeborene Unempfindlichkeit lebender Teile für betreffende Gifte, und da es sich hier um eine Eigenschaft zelliger Elemente handelt, hat Behring diese Art der Immunität als „histogene“ bezeichnet.

Bei der Untersuchung der Ausbreitung bakterieller Toxine im Organismus ist man oft überrascht, daß bei natürlich immunen Tieren diese Gifte sich nicht in den Organen anhäufen, wohin sie bei empfindlichen Tieren gelangen und wo sie ihre Intoxikationserscheinungen hervorrufen. So findet man bei natürlich gegen Tetanusgift immunen Wirbellosen, bei denen dieses Gift so lange Zeit im Körper verbleibt, keine Spur davon im Nervensystem, während es bei empfindlichen Säugern sich gerade in diesem Organe anhäuft.

Es ist höchst wahrscheinlich, daß diese natürliche Giftimmunität wie die Immunität gegenüber lebenden Infektionserregern in letzter Instanz auf die Sensibilität der Körperzellen zurückgeführt wird. Bis jetzt ist dieser schwierige Gegenstand noch zu wenig erforscht, um darüber ein entschiedenes Urteil fällen zu können.

1) **Roux** u. **Yersin**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1888) 645.
2) **Schimmelbusch**, *Ueber grünen Eiter*, *Samml. klin. Vortr. No.* 62, *Leipzig* 1893.
3) **Charrin**, *Semaine médicale* (1896).
4) **Bouchard** u. **Charrin**, *Compt. rend. de l'Acad. d. sciences* (1892) 2. *Bd.* 1226.
5) **Vaillard**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 24, (1892) 385.
6) **Raulin**, *Ann. des sciences naturelles* (1870).
7) **Traube** u. **Gescheidlen**, *Jahresber. d. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur* (1874).
8) **Fodor**, *Dtsch. med. Wochenschr.* (1886) 617.
9) **Fodor**, *Dtsch. med. Wochenschr.* (1887) 745.
10) **Nuttall**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1888) 4. *Bd.* 382.
11) **Flügge**, *Ibid.* 223.
12) **Behring**, *Centralbl. f. klin. Med.* (1888) *No.* 38.
13) **Buchner**, *Centralbl. f. Bakt.* (1889) 5. *Bd.* 817, (1889) 6. *Bd.* 1 u. 561, (1890) 8. *Bd.* 65; *Arch. f. Hyg.* (1890) 10. *Bd.*, (1893) 17. *Bd.*; *Fortschr. d. Med.* (1892); *Münch. med. Wochenschr.* (1891 u. 1894).
14) **Lubarsch**, *Centralbl. f. Bakt.* (1889) 6. *Bd.* 529 u. 1481; *Zeitschr. f. klin. Med.* (1891) 18. u. 19. *Bd.*
15) **Behring**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1890) 9. *Bd.* 466.
16) **Hankin**, *Centralbl. f. Bakt.* (1891) 9. *Bd.* 336.
17) **Roux** u. **Metschnikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 479.
18) **Ogata** u. **Jasuhara**, *Centralbl. f. Bakt.* (1891) 9. *Bd.* 1.
19) **Behring**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1890) 10. *Bd.*
20) *Ann. de l'Inst. Past.* (1887) 1. *Bd.* 43.
21) *Vgl.* **Denys** u. **Kaisin**, *La Cellule* (1893) 9. *Bd.* 337.
22) **Fahrenholz**, *Beitr. z. Kritik d. Phagocytentheorie*, *Königsberg* 1889.
23) **Petruschky**, *Ziegler's Beitr. z. path. Anat.* 3. *Bd.* 357.
24) **Pekelharing**, *Semaine médicale* (1892) 503.
25) **R. Pfeiffer**, *Virchow's Archiv* (1888) 114. *Bd.* 474 *ff.*; *Ann. de l'Inst. Past.* (1887) 326.
26) **Trapeznikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 362.
27) **Sanarelli**, *Ibid.* (1893) 820.
28) *S. die Zusammenstellung in der Arbeit des Verf.'s in Journal of Pathology and Bacteriology* (1891) 1. *Bd.*
29) **Stern**, *Zeitschr. f. klin. Med.* (1891) 18. *Bd.*

30) **Wurtz** u. **Lermoyez**, *C. r. de la Soc. de Biol.* (1890) 20, (1893) 756.
31) **Sanarelli**, *Atti della R. Accademia dei Fisiocratici, Siena* 1891; *Centralbl. f. Bakt.* (1891) 10. *Bd.* 817.
32) **Huguenschmidt**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1896) 545.
33) **Stern**, *Centralbl. f. allg. Path.* (1894) 5. *Bd.* 212.
34) **Frank**, *in* **Lubarsch** u. **Ostertag**, *Ergebn. d. allg. Path. etc.* (1895) 1. *Abt.* 384.
35) **Behring**, *Centralbl. f. Bakt.* (1892) 12. *Bd.* 80.
36) *Artikel „Immunität" in der Real-Encyklopädie der gesamten Heilkunde*, 3. *Aufl.* 1896.
37) **Kruse**, *in* **Flügge**, *Die Mikroorganismen*, 3. *Aufl.* 1896, 1. *Bd.* 399.
38) **Bonaduce**, *Ziegler's Beitr. z. path. Anat.* (1893) 12. *Bd.* 353.
39) **Sanarelli**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1889) 670.
40) **Hankin**, *Centralbl. f. Bakt.* (1892) 12. *Bd.* 777 u. 809, (1893) 14. *Bd.* 852.
41) **Kanthack** u. **Hardy**, *Proceed. of the R. S. of London* (1892) 52. *Bd.* 267 u. *Phil. Trans.* (1894) 185. *Bd.* 279.
42) **Mesnil**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1895) 301.
43) **Denys** u. **Leclef**, *La Cellule* (1894) 10. *Bd.* 1.
44) **Havet**, *Ibid.* 221.
45) **Buchner**, *Münch. med. Wochenschr.* (1894) *No.* 38.
46) **Hahn**, *Arch. f. Hyg.* (1895) 25. *Bd.* 138.
47) **Bordet**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1895) 466.
48) *Vgl. z. B.* **Weigert**, *Dtsch. med. Wochenschr.* (1896) *No.* 40.
49) **Buchner**, *Münch. med. Wochenschr.* (1894) *No.* 38·
50) **Hahn**, *Arch. f. Hyg.* (1895) 25. *Bd.* 138.
51) **Hahn**, *Berl. klin. Wochenschr.* (1896) 864.
52) **Kruse** *in* **Flügge**, *Mikroorganismen*, 3. *Aufl.* 1896, 1. *Bd.* 405.
53) **Hess**, *Untersuchungen zur Phagocytenlehre, Virchow's Arch.* (1887) 109. *Bd.* 378.
54) **Denis** u. **Havet**, *Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du sang de chien, La Cellule* (1894) 10. *Bd.* 7.
55) **Hess**, *Virchow's Arch.* (1887) 367.
56) **Olga Metschnikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 152.
57) **R. Pfeiffer**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1894) 18. *Bd.* 1.
58) *Vgl.* **Metschnikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1895) 444.
59) **R. Pfeiffer** u. **Kolle**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1896) 21. *Bd.* 208.
60) **Metschnikoff**, *Virchow's Arch.* (1888) 113. *Bd.* 365. — **Trapeznikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 362. — **Weyl**, *Zeit. f. Hyg.* (1891) 11. *Bd.* 381.
61) **Besson**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1895) 179·
62) **Ruffer**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 673.
63) **Vaillard** u. **Vincent**, *Ibid.* 34.
64) *Semaine médicale* (1892) 469.
65) **A. Kossel**, *Archiv f. Phys.* (1893) 164.
66) *Vgl. des Verf.'s Arbeiten in Arbeiten d. zool. Inst. zu Wien* (1883) 5. *Bd.* 159; *Fortschr. d. Med.* (1884) *No.* 17; *Virchow's Arch.* (1884) 97. *Bd.* 502.
67) **Leber**, *Fortschritte der Medizin* (1888).
68) **Massart** u. **Ch. Bordet**, *Journal publié par la Soc. R. d. sc. médic. et natur. Bruxelles* (1890) 5. *Bd.*
69) *Vgl.* **J. Bordet**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1896) 105.
70) *Ann. de l'Inst. Past.* (1890) 80 u. 205.
71) **Pasteur** u. **Joubert**, *Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris* (1878) 440.
72) **Wagner**, *Le charbon des poules, Ann. de l'Inst. Past.* (1890) 570. — **Lazarus** u. **Weyl**, *Ueber die Immunität der Hühner gegen Milzbrand, Berl. klin. Wochenschr.* 1892 *No.* 45.
73) *Ueber dieses Gift, s. Ann. de l'Inst. Pasteur* (1896) 257.
74) **Calmette**, *Le venin des serpents, Paris* 1896, 43.
75) **Bourne**, *Proceedings of the R. Society* (1887) 17.
76) *Vgl.* **Vaillard**, *C. r. de la Soc. de Biol.* (1891) 464. — **Courmont** u. **Doyon**, *Ibid.* (1893) 841.
77) **Vaillard**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1892) 230.
78) **Kuprianow**, *Centralbl. f. Bakt.* (1894) 16. *Bd.* 415.
79) **Behring**, *Artikel Immunität, Eulenburg's Real-Encyklopädie*, 3. *Aufl.* 1896.

DRITTE ABTEILUNG.

Die erworbene Immunität.

Erster Abschnitt.

Kapitel VII. Ueber die Schutzimpfung mit heterogenen (d. h. nicht bakteriellen) Stoffen.

Die wissenschaftliche Erforschung der erworbenen Immunität beginnt seit den Entdeckungen von Pasteur[1] über die Möglichkeit, durch Einverleibung abgeschwächter Bakterien einen sicheren Schutz gegen vollvirulente Mikroben zu verleihen. Diese Entdeckung ist im Jahre 1880 zuerst für den Hühnercholerabacillus gemacht worden. Sie hat eine ganz neue Bahn eröffnet, in welcher eine sehr große Anzahl wichtiger Arbeiten und Befunde zu Tage gefördert wurden. Da aber die künstlich erworbene Immunität ein sehr kompliziertes Problem ist, glaubten wir im Interesse der Sache besser zu verfahren, wenn wir (anstatt uns an den historischen Entwickelungsgang zu halten) zuerst die viel einfacheren Erscheinungen der Immunität behandeln, welche durch Einverleibung von Substanzen erzielt wird, die nicht von Bakterien abstammen, gegen welche die Immunität erzielt werden soll.

Die erste darauf bezügliche Entdeckung gehört ebenfalls Pasteur[2]. Er hat schon im Jahre 1877 bemerkt, daß, wenn Milzbrandbacillen zusammen mit anderen Bakterien empfänglichen Tieren eingeimpft werden, der Milzbrand sich nicht entwickelt. Pasteur faßte sofort die Tragweite dieser Thatsache und versprach ihr „die größten Hoffnungen für die Therapie". Später haben eine ganze Reihe Forscher, mit Emmerich[3] an der Spitze, den hemmenden Einfluß verschiedener Bakterien, namentlich der Streptokokken und des B. pyocyaneus, auf Milzbrand untersucht, wobei viele positive Erfolge verzeichnet werden konnten.

In neuerer Zeit hat Klein[4] gefunden, daß Meerschweinchen vor der Choleraperitonitis durch präventive Einspritzungen sterilisierter Kulturen verschiedenster Bakterien geschützt werden können, was allgemein bestätigt wurde. Es ist also keinem Zweifel unterworfen, daß die Produkte vieler Bakterien eine Schutzwirkung gegenüber anderen Bakterien hervorbringen können.

Seit längerer Zeit hat man auch nach Substanzen nicht bakteriellen Ursprungs gesucht, welche trotzdem gegenüber lebenden Bakterien Schutz verleihen könnten. Den ersten Schritt in dieser Richtung hat Wooldridge[5] gethan, indem er Tiere gegen Milzbrand durch Hoden- und Thymusextrakt schützte. Diese Entdeckung konnte aber nicht allgemein bestätigt werden[6]. Es giebt wohl noch manche Angaben über die gegen Bakterienkrankheiten schützende Rolle verschiedener Substanzen tierischen und pflanzlichen Ursprungs, wie Hefennukleïne, Papayotin, Spermin u. s. w.; indessen sind diese Thatsachen noch nicht hinreichend festgestellt worden.

Viel besser ist die Schutzwirkung verschiedener Stoffe nicht bakteriellen Ursprungs gegenüber der intraperitonealen Einführung von

Choleravibrionen, Typhusbacillen und Streptokokken in Meerschweinchen bekannt. Es hat zuerst Issaeff[7] in einer, im Institute von R. Koch ausgeführten Arbeit nachgewiesen, daß die experimentelle Cholera-peritonitis durch vorherige Einspritzung verschiedener Substanzen, wie normales Serum, Tuberkulin, Nukleïnsäure, Harn, Bouillon und sogar physiologische Kochsalzlösung, verhindert werden kann. Diese Entdeckung wurde nicht nur für Cholera- und andere Vibrionen, sondern auch für den Typhusbacillus bestätigt (Funk[8]). Da man bei dieser Versuchsanordnung einen künstlichen Schutz durch verhältnismäßig sehr einfache Substanzen, wie Chlornatrium oder Bouillon, erreichen kann, so eignet sich dieser Fall ganz besonders, um das Zustandekommen der künstlichen Immunität begreiflich zu machen. Nach Issaeff folgt auf die Einspritzung der schützenden Flüssigkeiten zunächst eine starke Verminderung der Leukocytenmenge in der Peritoneallymphe, die aber bald durch eine auffallende Leukocytose ersetzt wird. Gerade in diesem letzten Stadium erweist sich das Meerschweinchen immun gegen solche Mengen Choleravibrionen, welche nicht geschützte Kontrolltiere in allen Fällen töten. Dabei beobachtete Issaeff eine so frühzeitige und so starke Phagocytose, daß er zu der folgenden Schlußfolgerung gezwungen wurde: „Die Zellenreaktion, welche in der Phagocytosis ihren Ausdruck findet, spielt die Hauptrolle im Schutzprozesse des Organismus derjenigen Meerschweinchen, welche durch Injektion von Bouillon, Kochsalzlösung und verschiedenen anderen Flüssigkeiten gegen Cholerainfektion geschützt sind" (S. 327).

J. Bordet[9] hat einen sicheren Schutz der Meerschweinchen durch präventive Einspritzungen der gewöhnlichen Nährbouillon gegenüber dem von Marmorek sehr verstärkten Streptococcus erzielt. Das nähere Studium der dabei stattfindenden Vorgänge hat gezeigt, daß es sich wirklich um eine rein phagocytäre Reaktion handelt. Bei nicht geschützten Meerschweinchen erfolgt diese letztere in ungenügendem Grade, sodaß die Streptokokken in der Peritonealhöhle bald überhand nehmen und den Tod der Tiere verursachen. Durch vorherige Einspritzung der Bouillon wird aber die Phagocytose so stark und rasch, daß die Streptokokken sämtlich binnen kurzem von Leukocyten aufgenommen und unschädlich gemacht werden.

Es fragt sich nun, worin diese so nützliche Wirkung der präventiven Einspritzungen besteht, und wie der Einfluß derselben auf Leukocyten zu deuten ist?

Wenn man Bakterienkulturen oder andere Flüssigkeiten in die Bauchhöhle der Tiere einspritzt, so bemerkt man eine baldige Abnahme der Leukocyten in der Peritoneallymphe; am wenigsten werden dabei die Lymphocyten beeinflußt, während größere einkernige wie mehrkernige Leukocyten am stärksten angegriffen werden: sie vereinigen sich zu Haufen und verlassen zum Teil die Peritoneallymphe; die übrig gebliebenen Leukocyten erscheinen in ihrer phagocytären Thätigkeit dabei sehr abgeschwächt. Solche Veränderungen, welche ich als „Phagolyse" bezeichnet habe, erfolgen sogar auf die Einführung so ungiftiger Substanzen, wie Bouillon oder physiologische Kochsalzlösung. Wenn man dagegen Bakterienkulturen einspritzt, so sind die phagolytischen Erscheinungen noch stärker, was das Ueberhandnehmen der Bakterien leicht verständlich macht.

Nun sind die Leukocyten veränderliche Elemente. Sie gewöhnen sich leicht an die ihnen ursprünglich schädlichen Einflüsse. So sehen

wir, daß einige Stunden nach dem Einführen der Flüssigkeiten in die Bauchhöhle die Leukocyten sich nicht nur von der Phagolyse erholen, sondern sogar, wie die Hefepilze, unter dem Einfluß der Flußsäure zu einer erhöhten Thätigkeit stimuliert werden. Wenn Bakterien gerade während dieser Periode in die Bauchhöhle gelangen, können sie ohne Mühe durch Phagocyten überwältigt werden.

Neuerdings hat sich Durham[10] gegen die Annahme der Phagolyse nach der Einspritzung von Flüssigkeiten ausgesprochen. Indessen ist eine solche leicht zu konstatieren. Pierallini[11], welcher in meinem Laboratorium darüber Versuche anstellte, hat nachgewiesen, daß, nach der plötzlichen Einführung von Tusche in die Leibeshöhle der Meerschweinchen, nur wenige Phagocyten die schwarzen Körnchen aufnehmen und daß diese Körnchen selbst von diesen Phagocyten nur spärlich aufgenommen werden. Wenn man dagegen eine ebensolche Einspritzung an vorher mit physiologischer Kochsalzlösung präparierten Meerschweinchen macht, dann wird die ganze Masse der Tusche bereits in kürzester Zeit von Phagocyten aufgenommen. Es findet also dabei nicht nur eine Steigerung der Leukocytenzahl, sondern auch eine erhöhte Funktion dieser Phagocyten statt.

Die künstliche Immunität durch einfach zusammengesetzte Schutzflüssigkeiten wird folglich durch eine Steigerung der phagocytären Reaktion ermöglicht.

Litteratur *s. S.* 57.

Zweiter Abschnitt.

Ueber die Schutzimpfung mit spezifischen Produkten der Bakterien.

Kapitel VIII. Ueber die baktericiden Wirkungen der Körpersäfte bei der künstlichen Immunität.

Wie bereits oben (S. 25) gesagt wurde, beginnt die Epoche der wissenschaftlichen Untersuchungen der erworbenen Immunität mit der Entdeckung der Schutzimpfungen gegen Hühnercholera. Daraufhin wurden bald von Pasteur und seinen Schülern Roux, Chamberland und Tuiller ähnliche Methoden zur Vorbeugung des Milzbrandes und des Rotlaufes der Schweine ausgearbeitet[12]. In allen diesen Fällen wurde mit spezifischen Bakterienkulturen geimpft, welche durch physikalische (erhöhte Temperatur) oder chemische Einflüsse (Antiseptica in schwachen Dosen) mehr oder weniger abgeschwächt wurden. Zunächst wurden Tiere mit dem „ersten Vaccin" behandelt, welches nur geringe Allgemeinerscheinungen hervorruft. Nach einiger Zeit — etwa 8—14 Tagen — wurden denselben die Kulturen des zweiten Vaccins eingeführt, welche eine allgemeine Reaktion (Fieber etc.) erzeugen. Die planmäßig ausgeführten Einverleibungen der beiden Vaccins verleihen den Tieren eine viele Monate dauernde Immunität. Dieser Satz, welcher lange Zeit angegriffen und angezweifelt wurde, ist jetzt allgemein angenommen und auch unwiderruflich festgestellt.

Nachdem festgestellt wurde, daß man gegen verschiedene Bakterien mit abgeschwächten Kulturen einen Schutz erzielen könne, hat man noch einen weiteren bedeutenden Schritt nach vorwärts gethan. Man zeigte nämlich, daß für die Schutzimpfung nicht nur lebende Bakterien, sondern auch sterilisierte oder gar durch Thonfilter von

den Bakterienleibern befreite Kulturen angewendet werden können. Dieses Resultat wurde zuerst von Salmon und Smith[13] in Nord-Amerika, dann von von Charrin[14] für den Bacillus des blauen Eiters und von Roux und Chamberland[15] für die Bacillen des malignen Oedems und des Rauschbrandes nachgewiesen. Seitdem hat sich diese Methode überall fest eingebürgert. Man hat ferner versucht, aus den Kulturflüssigkeiten die schützenden Substanzen zu isolieren, indessen sind auf diesem Wege nur wenige Fortschritte zu verzeichnen. Es wird jetzt allgemein angenommen, daß die Toxine selbst, sei es unverändert, sei es der vorgängigen Wirkung der Hitze oder chemischer Substanzen (Jod, Chlor etc.) ausgesetzt, den schützenden Effekt erzeugen.

Auf Grund seiner Entdeckungen über die präventiven Impfungen mit abgeschwächten Bakterienkulturen hat Pasteur[16] eine Methode erfunden, um von wutkranken Tieren gebissenen Menschen und Tieren einen sicheren Schutz zu verleihen. Trotz der Unkenntnis des belebten Erregers der Wutkrankheit ist ihm diese Aufgabe in glänzender Weise gelungen mit Hilfe der mehr oder weniger ausgetrockneten Rückenmarke von an experimenteller Rabies gestorbenen Kaninchen. Diese Methode hat sich allgemein sehr gut bewährt und wird auf dem gesamten Erdball alltäglich angewendet.

Das Ausbleiben der Krankheit infolge der präventiven Schutzimpfungen glaubte Pasteur durch die Annahme zu erklären, daß die abgeschwächten Bakterien der Vaccine den tierischen Körper für das weitere Wachstum der virulenten Mikroben erschöpfen. Er stützte sich dabei auf die Analogie mit Kulturen von Bakterien und Hefepilzen in den Nährflüssigkeiten, welche den Boden für ein weiteres Wachstum derselben Organismen unbrauchbar machen. Pasteur äußerte noch die Vermutung, daß die erworbene Immunität möglicherweise auch dadurch zustande kommt, daß die Bakterien der Schutzvaccine irgend welche Stoffe im Organismus übrig lassen, Stoffe, welche das Wachstum der virulenten Mikroben verhindern. Diese letztere Vermutung wurde weiter durch Chauveau[17] ausgearbeitet und zu einer Theorie der künstlichen Immunität durch Zurückbleiben verhindernder Substanzen erhoben.

An diese Hypothesen können direkte Untersuchungen über die bakterientötenden Eigenschaften der Körperflüssigkeiten künstlich immunisierter Tiere angeknüpft werden. Das erste schlagende Beispiel einer solchen Wirkung ist durch Behring und Nissen[18] entdeckt worden. Das Blutserum der gegen Vibrio Metschnikowii schutzgeimpfter Meerschweinchen hat sich durch eine starke abtötende Wirksamkeit gegenüber diesen Bakterien ausgezeichnet, während das Blutserum nicht geimpfter Tiere eine solche Eigenschaft gar nicht aufweist. Es hat sich somit im Laufe der Schutzimpfung eine neue Qualität ausgebildet, welche nach der Meinung der genannten Forscher als eigentliche Ursache der erworbenen Immunität angenommen wurde. Behring und Nissen haben jedoch selbst eingesehen, daß ihre Entdeckung keineswegs verallgemeinert werden dürfte. Als sie nach analogen baktericiden Wirkungen in anderen Fällen der erworbenen Immunität suchten (z. B. beim Milzbrande oder bei der Pneumokokkenseptikämie), konstatierten sie sofort, daß solche nur eine sehr beschränkte Ausbreitung finden. Dazu kam noch der Nachweis[19], daß im Körper der gegen Vibrio Metschnikowii geschützten Meerschweinchen die Sache sich anders verhält als im präparierten Blutserum. Es fanden sich

ähnliche Differenzen wie in Bezug auf die baktericide Eigenschaft des Blutserums der Ratten im Organismus und außerhalb desselben. Während im Blutserum vaccinierter Meerschweinchen eine große Menge Vibrionen in kürzester Zeit zu Grunde geht, bleiben diese Bakterien im geschützten Tierkörper bis zu mehreren Tagen am Leben.

Zahlreiche Forschungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß eine stark ausgesprochene baktericide Wirkung des Blutserums vaccinierter Tiere noch bei Choleravibrionen und einigen anderen Vibrionen besteht; sie haben aber auch nachgewiesen, daß in vielen Fällen der künstlichen Immunität die betreffenden Bakterien ebenso gut im Serum geschützter Tiere wie in demjenigen der frischen Kontrolltiere gedeihen. So z. B. hat Roger[20] beobachtet, daß der pyogene Streptococcus sehr reichlich im Blutserum immunisierter Tiere wächst; dasselbe wurde dann für den Coccobacillus der Pneumoenteritis der Schweine von mir[21] nachgewiesen. Ganz neuerdings hat Wassermann[22] dieselbe Thatsache für den Bacillus des blauen Eiters und Voges[23] für den Coccobacillus der Schweineseuche konstatiert.

Unter solchen Verhältnissen hat der Befund beim Vibrionenserum viel von seiner Bedeutung verloren. Nach den Untersuchungen von J. Bordet[24] ist es höchst wahrscheinlich, daß der baktericide Effekt dieses Serums den Substanzen zuzuschreiben ist, welche nach der Entnahme des Blutes aus den beschädigten Leukocyten abstammen.

Der von einigen Forschern, namentlich von Bouchard[25], formulierte Satz, daß die künstliche Immunität auf der baktericiden Wirkung des Blutserums beruht, muß somit verlassen werden.

In den letzten Jahren wurde diese Theorie durch eine andere ersetzt, welche ebenfalls die künstliche Immunität auf baktericide Eigenschaften der Körperflüssigkeiten zurückführt. Es handelt sich hier aber nicht um eine stabile Qualität des Blutserums geschützter Tiere, sondern um eine Neubildung von baktericiden Sekretionsprodukten, welche stets als Reaktion gegen die Einführung von Bakterien in den vaccinierten Organismus erfolgt. Die Theorie hat demnach eine große Aehnlichkeit mit derjenigen, welche von Buchner für die Erklärung der natürlichen Immunität aufgestellt und von uns im Kapitel IV (S. 16) behandelt wurde. Sie ist nicht eine streng humorale, weil sie als notwendiges Postulat die Reizfähigkeit lebender Zellen voraussetzt, welche durch baktericide Absonderungen reagieren.

Die Theorie, die ich im Auge habe, wurde ursprünglich von Emmerich aufgestellt und von R. Pfeiffer[26] auf Grund seiner interessanten Entdeckungen über die experimentelle Choleraperitonitis der Meerschweinchen weiter entwickelt. Er fand mit Isaeff[27], daß bei künstlich gegen diese Krankheit sehr gut geschützten Tieren die Choleravibrionen bald nach ihrer Einführung in die Bauchhöhle sich in kleine Kügelchen verwandeln und in diesem Zustande zu Grunde gehen. Dieses Absterben erfolgt in der Peritoneallymphe außerhalb der Leukocyten, deren Anzahl zu dieser Zeit eine außerordentlich geringe ist. Hier handelt es sich ganz sicher um eine extracelluläre Bakterienvernichtung im tierischen Organismus, welche sich bis auf die letzte Zeit fast gänzlich der Beobachtung entzog. Nach Pfeiffer ist sie der Ausdruck eines allgemeinen Grundgesetzes der Immunität, nach welchem die künstliche Immunisirung durch Bildung von besonderen spezifisch baktericiden Fermenten im Tierkörper ermöglicht wird.

Pfeiffer[28] hat im Verein mit Kolle ähnliche Erscheinungen bei der Schutzimpfung der Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Einspritzung der Typhusbacillen wahrgenommen. In letzterer Zeit sind aus dem Koch'schen Institute mehrere Arbeiten über Immunität hervorgegangen, welche unter anderem den Zweck hatten, gerade zu erforschen, ob dem Pfeiffer'schen Phänomen (d. h. der extracellulären Bakterienabtötung im Exsudatplasma) eine allgemeine Bedeutung zukommt. So hat Wassermann[29] genau die Vorgänge bei der Schutzimpfung der Meerschweinchen gegen den Bacillus pyocyaneus untersucht und dabei gefunden, daß in der Bauchhöhle vaccinierter Tiere die Bacillen extracellulär zu Grunde gehen, ohne aber vorher eine Kugelform anzunehmen, wie bei Cholera- und anderen Vibrionenarten. Später hat Voges[30] die erworbene Immunität der Meerschweinchen gegen den Coccobacillus der Schweineseuche eingehend analysiert und dabei nach dem Pfeiffer'schen Phänomen gesucht. Doch hat Voges im Peritoneum „nie etwas derartiges mit Sicherheit beobachtet". „Vorläufig — nach der Meinung desselben Autors — entzieht sich der Modus des Untergehens der Bakterien unserer Kenntnis" (S. 227). Diese Beobachtungen, welche unter der Kontrolle von R. Pfeiffer selbst angestellt wurden, haben somit ergeben, daß das Gesetz der extracellulären Bakterienvernichtung sogar für das enge Bereich der Bauchhöhle keine allgemeine Giltigkeit hat. Weder Wassermann noch Voges haben die Vorgänge untersucht, welche sich im Subkutangewebe ihrer geschützten Tiere abspielen, was um so interessanter gewesen wäre, als ihre Bacillen für nicht geimpfte Meerschweinchen auch von dieser Stelle aus tödlich sind. Indessen sind diese Erscheinungen bei Vibrionen genauer erforscht worden. So habe ich[31] noch im Jahre 1891 eine Arbeit über die Immunität der Meerschweinchen gegen Vibrio Metschnikowii publiziert, in welcher der Beweis geliefert wurde, daß diese Bakterien im Subkutangewebe und in der vorderen Augenkammer nicht extracellulär, sondern im Innern der Phagocyten zu Grunde gehen. Später habe ich[32] dieses Resultat für den Choleravibrio ausgedehnt und neuerdings hat Mesnil[33] in meinem Laboratorium dieser Frage eine spezielle und sehr eingehende Arbeit gewidmet. Er hat die Immunität der Meerschweinchen gegenüber dem Vibrio Massauah untersucht und dabei gefunden, daß im Subkutangewebe geschützter Tiere keine Kügelchenbildung außerhalb der Zellen erfolgt und daß die Vibrionen nicht im Exsudatplasma, sondern im Innern der Leukocyten abgetötet werden.

Diese mehrmals geprüften Resultate erlauben die Schlußfolgerung, daß das Pfeiffer'sche Phänomen nicht eine allgemeine Erscheinung bei der erworbenen Immunität repräsentiert, sondern nur in der Bauchhöhle und auch nicht überall und nicht immer vorkommt. Wenn man die gegen Cholera geschützten Meerschweinchen durch peritoneale Einspritzungen von Bouillon vorbereitet und 24 Stunden später ihnen Choleravibrionen in die Bauchhöhle einspritzt, so gehen diese Bakterien nicht extracellulär, sondern, wie im Subkutangewebe und in der vorderen Augenkammer, erst im Innern der Leukocyten zu Grunde*). Uebrigens wird auch bei der ge-

*) Pfeiffer (Deutsche med. Wochenschr., 1896, No. 8) hat dieses Faktum, welches ich oftmals konstatiert hatte, in Abrede gestellt. Abel (Centralbl. f. Bakteriologie, 1896, Bd. 20, S. 761) hat bei vorher präparierten Meerschweinchen „typischen Zerfall der freien Vibrionen neben ihrer Aufnahme in Freſszellen gesehen". Diese Unterschiede liegen in der

wöhnlichen Versuchsanordnung nur ein Teil der Vibrionen im Peritoneum extracellulär abgetötet. Gruber[34] hat schon darauf hingewiesen, daß zur Zeit, als das Peritonealexsudat bereits anscheinend frei von Vibrionen ist, am Peritoneum selbst sich eine Masse dieser Mikrobien findet. „Sie sind — sagt Gruber — zum großen Teile in Phagocyten eingeschlossen, und es ist ganz unzweifelhaft, daß diese, wenn sie anfangs eine sekundäre Rolle spielen, bei der schließlichen Zerstörung der Organismen, wenn sie erst geschädigt sind durch Einwirkung der Säfte, ganz wesentlich mitwirken."

Wir sehen aus dieser ganzen Zusammenstellung, daß die Pfeiffer'sche extracelluläre Bakterienabtötung nur eine Teilerscheinung ist, welche demnach keineswegs die Bedeutung eines fundamentalen Allgemeinprozesses beanspruchen darf. Sie kommt dadurch zustande, daß bei plötzlicher Einspritzung in die Peritonealhöhle sich eine merkliche „Phagolyse" bildet, ganz ähnlich, wie wir es im Kapitel VII (S. 26) beschrieben haben. Bei der Phagolyse gehen die leukocytären bactericiden Stoffe in das umgebende Plasma über, um dort extracellulär ihre Einwirkung auszuüben. Wenn die letztere stark genug ist, gehen die Mikroben zu Grunde, sonst werden sie nur mehr oder weniger beschädigt, ohne anderswo als in den Zellen abgetötet zu werden. Wenn, durch präventive Einspritzungen, die Leukocyten der Peritoneallymphe sich an die schädlichen Einflüsse gewöhnen und dazu noch in ihrer Energie stimuliert werden, bleibt das Pfeiffer'sche Phänomen aus, und die Bakterienabtötung spielt sich ganz im gewöhnlichen Rahmen ab.

Die baktericide Eigenschaft des Blutserums immunisierter Tiere, sowie dieselbe Wirkung des Peritonealplasmas sind Erscheinungen, welche zwar bei der künstlichen Immunität häufig vorkommen, welchen indessen keine allgemeine Bedeutung zuerkannt werden kann.

Litteratur s. S. 57.

Kapitel IX. Bakterienabschwächende Wirkung der Körpersäfte bei der künstlichen Immunität.

Seit dem Beginn meiner Untersuchungen über künstliche Immunität konnte ich mich überzeugen, daß die Körpersäfte und namentlich das Blutserum vaccinierter Tiere in der Regel reichhaltige Kulturen der Bakterien erlauben, gegenüber welchen die Tiere geschützt waren. Bei der Virulenzprüfung solcher Kulturen stieß ich jedoch bereits vor 10 Jahren auf die auffallende Thatsache[35], daß auf dem Blutserum vaccinierter Hammel gezüchtete Milzbrandbacillen für Kaninchen fast gänzlich wirkungslos geworden waren und nur bei Mäusen tödlichen Milzbrand hervorriefen. Ich hielt diese Erscheinung für Virulenzabschwächung im immunisierten Blutserum.

Später haben französische Forscher aus der Bouchard'schen Schule, Charrin[36] und Roger[37], ähnliche Wahrnehmungen mit Kulturen vom Bacillus pyocyaneus, vom Pneumococcus und Streptococcus gemacht und daraus den Schluß gezogen, daß, selbst wenn Bakterien im

---

Art und Weise, wie das Peritoneum vorbereitet ist. Wenn die Bouillon alt oder aus anderen Gründen unwirksam ist, bekommt man nur das Pfeiffer'sche Phänomen; gute Bouillon hat eine vollkommene Phagocytose zur Folge. Zwischen beiden Extremen liegen alle möglichen Uebergänge.

immunen Körper zum Wachstum gelangen, sie dennoch derart abgeschwächt werden, daß daraus keine Gefahr für den Organismus entstehen kann. Nach ihrer Ansicht stellen solche, in den Körperflüssigkeiten geschützter Tiere aufgewachsene Bakterien nur physiologisch degenerierte, krüppelförmige Wesen dar, welche weder Farbstoffe (wenn es sich um farbstoffbildende Bakterien, wie B. pyocyaneus, handelt) noch toxische Produkte zu bilden imstande sind.

Diese Thatsachen und namentlich die aus ihnen gezogenen Schlußfolgerungen befanden sich im Gegensatze mit den Erfahrungen über die Virulenz der Bakterien im immunisierten Organismus. Im Laboratorium von Pasteur hat man seit langer Zeit die Beobachtung gemacht, daß bei geschützten Tieren die Virulenz in der Regel eine Steigerung erfährt. Um über diese Verhältnisse ins Klare zu kommen, mußte man die im Blutserum vaccinierter Tiere gezüchteten Bakterien allein, d. h. ohne die Flüssigkeit, in welcher sie aufgewachsen waren, auf Virulenz prüfen. Dies in der Voraussetzung, daß die abgeschwächte Wirkung ganzer Kulturen auf die Rechnung des Blutserums geschützter Tiere zu setzen ist.

Zum ersten Mal ist dieser Versuch mit filtrierten, d. h. von dem Nährserum befreiten Kulturen, von mir[38] für die Coccobacillen der Pneumoenteritis der Schweine, welche im Blutserum geschützter Kaninchen gezüchtet wurden, angestellt worden. Sie ergaben als Resultat, daß solche Bakterien nicht abgeschwächt waren. Später haben Sanarelli[39] und Issaeff[40] in meinem Laboratorium die gleichen Versuche in Bezug auf die im Serum geschützter Tiere aufgewachsenen Kulturen vom Vibrio Metschnikowii und vom Pneumococcus wiederholt und zwar mit dem gleichen Resultate. Es hat sich daraus ergeben, daß die Bakterien unter den genannten Bedingungen keine Abschwächung erfahren, sondern daß die pathogene Wirkung der im immunen Serum gezüchteten Bakterien durch den Einfluß des letzteren maskiert wird.

Gegen diese Schlußfolgerung oder wenigstens gegen die Verallgemeinerung derselben ist Roger[41] aufgetreten. Er stützt sich dabei auf seine Versuche am Streptococcus. Dieser Mikrobe hat sich im Blutserum der von ihm geschützten Kaninchen ebenso stark wie im Serum frischer Tiere entwickelt. Er konnte mithin keine baktericide Wirkung auffinden. Der pathogene Effekt dieser Kulturen war aber ein durchaus verschiedener: die Streptokokken im Serum frischer Tiere töteten Kaninchen in gewöhnlicher Weise, während die im Serum geschützter Tiere aufgezogenen Streptokokken nur eine vorübergehende lokale Erkrankung hervorzurufen imstande waren. Um die dabei mögliche Wirkung des mit Kulturen eingespritzten Blutserums zu eliminieren, stellte Roger folgenden Versuch an. Er impfte Kaninchen mit normalen Streptokokken und mit dem Blutserum geschützter Tiere. Diejenigen Kaninchen, welche das Gemisch beider bekamen, überlebten ganz oder starben später als solche, welche Streptokokken und Serum an verschiedenen Punkten ihres Körpers erhielten. Für seine Ansicht citierten Roger und sein Mitarbeiter Charrin[42] noch die Resultate von Denys und Leclef[43], welche im Serum geschützter Kaninchen zwar keine baktericide, sondern eine, die Vervielfältigung der Streptokokken verlangsamende Wirkung beobachteten. Der direkte Versuch wurde indessen von keinem der genannten Forscher angestellt. Erst J. Bordet hat die Virulenz der Streptokokken geprüft, welche im Blutserum von durch Marmorek gegen Streptokokken geschützten

Pferde gewachsen waren, indem er diese Kulturen durch Filtration und nachheriges Waschen von dem Serum frei machte. Die Streptokokken haben sich ebenso virulent wie die im Serum normaler Pferde gezüchteten erwiesen.

Es stellte sich somit heraus, daß die Bakterien im Blutserum geschützter Tiere überhaupt keine Abschwächung ihrer Virulenz erleiden. Der Gedanke, daß eine verlangsamte Vermehrung oder ein in irgend einer Weise abnormes Wachstum auf Virulenzabschwächung schließen lassen, ist an und für sich nicht stichhaltig. Ich erinnere nur an die im Kapitel I (S. 6) erwähnten Untersuchungen von Effront, laut welchen die in flußsäurehaltigen Medien gezüchteten Hefen zwar ein sehr verlangsamtes Wachstum zeigen, trotzdem aber ein verstärktes Gärvermögen besitzen.

Litteratur s. S. 57.

Kapitel X. Ueber die auf Bakterien agglutinierende Wirkung der Körpersäfte künstlich geschützter Organismen.

In ihrem Suchen nach einer abschwächenden Wirkung der Körperflüssigkeiten vaccinierter Tiere stießen Charrin und Roger[44] im Jahre 1889 auf eine Eigentümlichkeit des Wachstums des Bacillus pyocyaneus im Blutserum der gegen dieses Bacterium geschützten Kaninchen. Während im Blutserum frischer Tiere die Bacillen des blauen Eiters sich regelmäßig verteilen und die gesamte Nährflüssigkeit trüben, fallen diese Bakterien im Blutserum geschützter Kaninchen auf den Boden, wo sie sich zu Klumpen agglutinieren.

Ich[45] konnte diese Entdeckung nicht nur für B. pyocyaneus bestätigen, sondern noch auf Vibrio Metschnikowii und den Pneumococcus ausdehnen. Ich glaubte schon an eine allgemeine Bedeutung dieser Thatsache, als ich[46] bei meinen Studien über den Coccobacillus der Pneumoenteritis der Schweine konstatierte, daß diese Bakterien im Blutserum geschützter Kaninchen ganz normal wachsen und, ohne sich zu Klumpen zu vereinigen, die Nährflüssigkeit ganz regelmäßig trüben. Dieser Befund zeigte mir sofort, daß es unmöglich ist, der Agglutination der Bakterien eine bedeutende Rolle in der erworbenen Immunität zu vindizieren. Ich wurde in dieser Ueberzeugung noch bekräftigt durch die Versuche von Issaeff[47], welcher zeigte, daß die auf den Boden gefallenen und stark agglutinierten Pneumokokken, im Blutserum geschützter Kaninchen aufgewachsen, ihre volle Virulenz bewahren.

Später fand J. Bordet[48], daß nicht nur die im Blutserum gegen Choleraperitonitis geschützter Tiere aufgewachsenen, sondern auch frische Choleravibrionen, in solches Blutserum übertragen, sich nach kurzer Zeit zu Klumpen vereinigen und auf den Boden der Gefäße fallen.

Diese Thatsachen wurden in neuester Zeit von Gruber und Durham[49] eigens untersucht und zur Basis einer Theorie der erworbenen Immunität erhoben, welche freilich von ihren Autoren nur auf Choleravibrionen, Typhusbacillen und ihnen verwandte Bakterien angewendet wird. Nach dieser Theorie beruht die erworbene Immunität (aktive wie passive) „auf dem Vorhandensein der Agglutinine in den Körpersäften“. Diese Substanz bedingt eine Verquellung der Bakterienmembran, weshalb die auf diese Weise geschädigten Mikroben viel

leichter durch die baktericiden Substanzen (Alexine) der Körpersäfte angegriffen werden.

Die klebrig machenden Agglutinine wirken größtenteils spezifisch, d. h. erzeugen Klümpchen nur bei solchen Bakterien, gegenüber welchen der Organismus geschützt ist.

Gegen diese Theorie, welche bereits durch frühere, oben erwähnte Untersuchungen für unannehmbar gehalten werden mußte, sprachen sich R. Pfeiffer und Kolle[50] und J. Bordet[51] auf Grund eigener Erfahrungen aus. Die beiden erstgenannten Forscher wiesen nach, daß bei der Choleraperitonitis die agglutinierende Wirkung des Blutserums vollständig ausbleiben kann und daß trotzdem die Meerschweinchen eine künstlich erworbene Immunität aufweisen können. J. Bordet citiert seinerseits Beispiele, wo Immunität fehlt trotz der Agglutination, und andere, wo das Zusammenkleben ausbleibt trotz der Immunität. Der Einwand, den die drei genannten Autoren gegen die Annahme einer Verquellung der Membran durch Agglutinine machen, wurde in neuester Zeit durch Roger[52] gehoben, welcher im Blutserum der gegen Oïdium albicans geschützten Kaninchen kümmerliche Kulturen dieses Pilzes züchtete. Die Pilzzellen zeichneten sich dabei durch stark verquollene und zusammengeklebte mehrschichtige Membranen aus.

Je zahlreicher und tiefer die Untersuchungen über die agglutinierende Wirkung der Körpersäfte in letzter Zeit geworden sind, desto sicherer wird die Ueberzeugung von der Unmöglichkeit, auf dieser Eigenschaft eine Theorie der erworbenen Immunität aufzubauen. So hat Voges[53] im Blutserum der Schafe, denen viele Schweinerotlaufbacillen vorher eingeführt wurden, gleichmäßig trübende Kultur ohne Häufchenbildung gezüchtet. Sawtschenko[54] hatte in meinem Laboratorium Versuche über die künstlich erworbene Immunität der Ratten gegen Milzbrand eingehend untersucht und dabei gefunden, daß im subkutanen Exsudate dieser Tiere die sonst so leicht zu Klumpen sich zu vereinigenden Milzbrandbacillen gar keine Agglutination aufweisen.

In letzter Zeit hat man sich sehr viel mit der Agglutination der Typhusbacillen durch das Blutserum beschäftigt, namentlich seit der Entdeckung von Widal[55], daß dieses Phänomen für die Diagnose des Abdominaltyphus leicht verwertet werden kann. Nach den Untersuchungen dieses Forschers ist die Agglutination viel eher als eine Reaktion der Infektion, als der Immunität aufzufassen. Sie erscheint bereits in den ersten Tagen der Krankheit, um dann eher abzunehmen. Nach den neuesten Angaben von Breuer[56] nimmt die agglutinierende Wirkung des Serums Typhuskranker von der Höhe der Krankheit an gegen die Rekonvalescenz ab. Es ist merkwürdig, daß diese Klümpchenbildung während der Typhusrecidive und auch während der der letzteren vorhergehenden Periode der Apyrexie fortwährend bestehen bleibt. Diese Thatsache, welche von Widal auf meine Bitte untersucht wurde, spricht deutlich gegen die von Gruber und Durham supponierte Rolle der Agglutination in der Immunität. In Vereinigung mit allen anderen Daten über diese Frage spricht sie für die Annahme, daß die agglutinierende Wirkung der Körpersäfte geschützter Organismen nur eine Nebenwirkung, nicht die Ursache der Immunität repräsentiert.

Litteratur s. S. 57.

Kapitel XI. Ueber die antiinfektiöse Wirkung der Körperflüssigkeiten.

Dieses Gebiet, welches in der letzten Zeit so viel bearbeitet wurde, beginnt mit Versuchen von Richet und Héricourt[57] aus dem Jahre 1888 über die immunisierende Wirkung des Blutes. Kaninchen, welche mit dem Blute der gegen Staphylococcus pyosepticus geschützten Hunde vorbehandelt wurden, bleiben, nach diesen Versuchen, am Leben, während die nicht vorbehandelten, Kontrollkaninchen, regelmäßig sterben. Die beiden Forscher begannen nun diese Entdeckung sofort auf Tuberkulose anzuwenden, was sie auf einen sehr schwierigen Weg brachte, welcher noch bis heute keine merklichen Resultate gegeben hat. Als Behring mit seinen Mitarbeitern das Studium der Serumwirkung im Jahre 1890 wieder aufnahm, konnte er bald die antitoxische Wirkung des Blutes resp. des Blutserums bei Diphtherie und Tetanus auffinden. Nach dieser bahnbrechenden Entdeckung fing man an, allgemein zu glauben, daß jede schützende Wirkung des Blutes auf einer Giftzerstörung beruht. Indessen konnte bald gezeigt werden, daß in der Natur noch andere schützende Blutwirkungen vorkommen, welche nicht auf der Antitoxinwirkung beruhen. Zum ersten Male wurde dies von mir[58] für die Coccobacillen der Pneumoenteritis der Schweine bei Kaninchen nachgewiesen. Das Blut der gegen diese Mikroben geschützten Kaninchen zeigte zwar keine Wirkung gegenüber deren Toxinen, schützte aber trotzdem frische Kaninchen gegen die Infektion. Es wurde somit eine antiinfektiöse Eigenschaft des Blutes entdeckt, welche oft auch als eine „präventive“ bezeichnet wird. Seit den ersten Schritten in dieser Richtung konnte ich die Thatsache konstatieren, daß, obwohl das Blut präventiv geimpfter Kaninchen einen schützenden Effekt auf frische Tiere ausübt, es jedoch bei dem Tiere selbst, welches das Blut geliefert hat, keine Immunität bedingt. Aus diesen und noch aus anderen Gründen, über welche später berichtet werden soll, deutete ich die antiinfektiöse Wirkung des Blutes als eine die defensiven Kräfte des Organismus stimulierende.

Bald konnten in meinem Laboratorium Sanarelli[59] und Issaeff[60] eine ähnliche antiinfektiöse Wirkung des Blutes auch gegenüber dem Vibrio Metschnikowii und dem Pneumococcus nachweisen. Pfeiffer und Wassermann[61] dehnten dieselbe Entdeckung auf Cholera- und ähnliche Vibrionen aus. Pfeiffer hat sich dann mit seinen Mitarbeitern sehr viel mit dieser Frage beschäftigt und wichtige Thatsachen über die Blutwirkung bei der Choleraperitonitis und bei der experimentellen Erkrankung durch Typhusbacillen zusammengestellt.

R. Pfeiffer und seine Schüler haben ihr Augenmerk zunächst auf den Unterschied in der spezifischen und nicht spezifischen Wirkung des Blutserums gerichtet. An einige frühere Angaben von Klemperer[62] anknüpfend, haben die Forscher aus der Pfeiffer'schen Schule, namentlich Issaeff[63], die Thatsache festgestellt, daß das Serum normaler, nicht vorbehandelter Menschen und Tiere oft eine überraschende antiinfektiöse Wirkung auf frische Tiere ausübt. So hat er schon durch 0,1 ccm Blutserums gesunder Menschen einen deutlichen Schutz der Meerschweinchen gegenüber der Choleraperitonitis erzielt. Pfeiffer und Kolle[64] haben eine ähnliche Wirkung von 0,5 ccm

3*

normalen menschlichen Blutserums gegen die experimentelle, durch Typhusbacillus erzeugte Peritonitis der Meerschweinchen konstatiert. Neulich hat Voges[65] sehr interessante Thatsachen auf diesem Gebiete entdeckt. Er fand nämlich, daß eine vorherige subkutane Einspritzung von 0,1 ccm Blutserum normaler Meerschweinchen und Kaninchen genügt, um frische Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion von mindestens 50fach tödlicher Dosis der Coccobacillen der Schweineseuche sicher zu schützen. Diese Thatsachen beweisen unter anderem, daß die antiinfektiöse Wirkung normalen Blutserums durchaus nicht im Sinne einer passiven Uebertragung der Immunität (passive Immunität Ehrlich's) gedeutet werden kann. Es handelt sich hier ja um Wirkung geringster Quantitäten Serums solcher Tiere, welche selbst sehr empfänglich gegenüber den Schweineseuchemikroben sind. Aehnlich, wie Bouillon (s. Kapit. VII) eine antiinfektiöse präventive Wirkung gegenüber Bakterien haben kann, welche in ihr sehr gut gedeihen, kann auch das Blutserum empfänglicher Tiere, welches ebenfalls einen guten Nährboden für betreffende Mikroben darstellt, frische Tiere schützen. Diese Wirkung muß demnach nicht als eine direkte baktericide, sondern als eine indirekte, durch die lebenden Teile des Organismus vermittelte aufgefaßt werden. Normales Blutserum besitzt demnach eine stimulierende Eigenschaft.

Nach Pfeiffer ist nun die antiinfektiöse Wirkung normaler Blutsera streng zu unterscheiden von der spezifischen. Die letztere entwickelt sich nach der Vorbehandlung mit Bakterien und ist nur gegen die Species wirksam, gegen welche die serumliefernden Tiere geschützt wurden. In der Praxis ist dieser Unterschied oft schwer durchzuführen und Pfeiffer und seine Schüler beklagen sich oft, daß die spezifische Wirkung mit der nicht spezifischen verwechselt werden. Als Beispiel kann ich mich auf die Angabe von Dunbar[66] berufen. Als er mit einem sehr wirksamen Anticholera-Ziegenserum zu arbeiten begann, fand er die sehr merkwürdige Thatsache, daß dieses Serum auf leuchtende Vibrionen ganz wie auf echte Cholera mit sehr kleinen Dosen reagierte. Dunbar konnte dieses paradoxe Factum nur durch die Annahme einer sehr hohen, nicht spezifischen Wirkung des Ziegenserums erklären.

Unter solchen Bedingungen wird man sich schwer entschließen, zwischen der spezifischen und nicht spezifischen Wirkung der Sera etwas mehr als einen quantitativen Unterschied anzunehmen.

Nach R. Pfeiffer sind die antiinfektiösen Sera von selbst weder antitoxisch, noch baktericid. Sie enthalten nach seiner Annahme einen sozusagen latenten oder potentiellen, inaktiven baktericiden Antikörper, welcher erst im Organismus sich zu einem aktiven Antisepticum verwandelt. Selbst in den Fällen, wenn das Blutserum, wie z. B. bei den stark gegen Choleraperitonitis geschützten Tieren, von Hause aus sehr baktericid ist, kann man leicht nachweisen, daß die antiinfektiöse Wirkung nicht auf dieser baktericiden Kraft beruht. Fränkel und Sobernheim[67] haben zum ersten Male nachgewiesen, daß auf 60° erwärmtes und seiner baktericiden Wirkung beraubtes Choleraserum dennoch sehr präventiv ist. Dieser Versuch wurde mehrmals von anderen Forschern, namentlich von Pfeiffer, bestätigt und in dem Sinne gedeutet, daß das Hauptsächlichste der präventiven Wirkung in der Aktivierung der bakterienfeindlichen Kräfte des Organismus oder in der Umwandlung des inaktiven in einen aktiven Antikörper besteht.

Daß man dabei eine aktive Rolle der zelligen Elemente des zu schützenden Organismus annehmen muß, geht schon aus den Angaben Pfeiffer's[68] hervor, laut welchen hochimmunisierte Meerschweinchen bisweilen an Choleraperitonitis zu Grunde gehen und große Mengen Vibrionen im Peritoneum enthalten, trotzdem aber ein sehr präventives Blutserum liefern. Welche zelligen Elemente durch dieses Serum aktiviert werden, darüber weiß Pfeiffer nichts Genaues anzugeben, nur glaubt er, daß Endothelzellen dabei wirksam sein müssen.

Wenn man das antiinfektiöse Serum in die Bauchhöhle frischer Tiere mit den zu prüfenden Bakterien einführt, sieht man im ganzen ähnliche Erscheinungen, wie sie von Pfeiffer bei immunisierten Tieren selbst wahrgenommen wurden. Die Cholera- und ähnliche Vibrionen verwandeln sich zu Kügelchen und gehen extracellulär zu Grunde; die Typhusbacillen werden in der großen Mehrzahl, nach Pfeiffer und Kolle, ebenfalls im Plasma des Peritonealexsudates abgetötet und aufgelöst. Dunbar und Wassermann haben Aehnliches bei der Serumwirkung gegen B. pyocyaneus beobachtet.

J. Bordet[69] faßt die Wirkung des antiinfektiösen Serums, wenigstens bei der Choleraperitonitis, vorzugsweise als eine direkte Schädigung der Choleravibrionen auf. Er stützt sich dabei auf seine Beobachtung, daß das rein infektiöse, seiner direkten baktericiden Wirkung durch Erwärmung beraubte Serum, in vitro mit dem Blutserum frischer, nicht geschützter Tiere gemischt, eine sehr deutliche Abtötung hinzugefügter Choleravibrionen bedingt. Hier verläuft der gesamte Vorgang durch die Zusammenwirkung zweier zellenloser Säfte ganz wie eine beliebige chemische Reaktion. Nun darf man nicht vergessen, und dieser Punkt ist von Bordet selbst hervorgehoben worden, daß im Organismus das Zusammentreffen der mit dem immunen Blutserum hinzugefügten präventiven (oder antiinfektiösen) mit der eigentlich baktericiden Substanz meistens nicht im Plasma, sondern in den lebenden Leukocyten erfolgt. Damit die präventive Substanz in letztere eindringt, muß dieselbe von zelligen Elementen resorbiert werden. Es läßt sich deshalb leicht begreifen, daß das Vorhandensein im Organismus der präventiven (nach Pfeiffer der inaktiven baktericiden) Substanz noch nicht notwendig die Immunität des Tieres bedingt, wie es auch von Pfeiffer selbst mehrmals betont wurde.

Nun zeichnen sich die Cholera- und verwandte Vibrionen durch die Leichtigkeit, mit welcher sie direkt angegriffen, d. h. immobilisiert, in Kügelchen verwandelt und abgetötet werden aus. Viele andere pathogene Mikroben sind in dieser Beziehung viel resistenter. So unter anderen die Streptokokken, welche vielfach von Denys und seinen Mitarbeitern, Leclef und Marchand, untersucht wurden. Nach seinen ersten Beobachtungen über die schützende Wirkung des Blutserums gegen Streptokokken immunisierter Kaninchen glaubte Denys[70] an eine direkte, zwar nicht baktericide, aber doch eine deutlich entwickelungshemmende Beeinflussung der Streptokokken. Als er aber später mit Marchand sich dem Studium des Blutserums immunisierter Pferde widmete, fand er[71] bald, daß es sich bei den Schutzimpfungen mit dieser Flüssigkeit nicht um eine direkte Wirkung auf Streptokokken, sondern um einen stimulierenden Einfluß auf Leukocyten handelt.

Es ist somit sehr bezeichnenswert, daß Forscher, wie R. Pfeiffer und Denys, welche von echt humoralem Gesichtspunkte ausgingen, schließlich doch zu einer cellularen Auffassung übergehen mußten.

Die antiinfektiöse oder präventive Substanz ist im Blutplasma aufgelöst und geht leicht in Sekrete (Milch, Thränen u. s. w.) und in die Ex- und Transsudate über. Da sie in dieser Beziehung mit der agglutinierenden Substanz vollkommen gleich ist (welche letztere sogar im Humor aqueus gefunden wurde), konnte man leicht alle beide identifizieren. Die Thatsache aber, daß es antiinfektiöse Sera giebt (wie z. B. dasjenige der gegen Pneumoenteritis der Schweine geschützter Kaninchen), welche nicht agglutinierend wirken, mußte von einer solchen Identifizierung abhalten. In letzterer Zeit haben Pfeiffer und Kolle[72] auch bei dem Choleraserum die Unabhängigkeit der antiinfektiösen Substanz von der agglutinierenden anerkannt.

Litteratur s. S. 57.

Kapitel XII. Ueber die cellulären Wirkungen bei der künstlichen Immunität.

Die Einführung der Bakterien in den Körper vieler Wirbeltiere erzeugt in ihm eine künstliche Immunität und ruft zugleich eine Modifikation der Körpersäfte hervor, welche agglutinierende und antiinfektiöse Wirkungen aufweisen. Die nähere Analyse dieser neu erworbenen humoralen Eigenschaften beweist wohl ihr hohes Interesse und Bedeutung, erlaubt aber nicht in der Frage der künstlichen Immunität die Rolle zelliger Elemente zu vernachlässigen. Diese Analyse hat im Gegenteil gezeigt, wie allmählich alle Forscher, selbst diejenigen, welche ursprünglich ganz auf humoralem Boden standen, sich der cellulären Auffassung annähern mußten. Alle nehmen jetzt an, daß bei der künstlichen Immunität gegen lebende Infektionserreger die Körperzellen einen mehr oder weniger starken Anteil nehmen. Nur ist man über die quantitative Bedeutung dieser cellulären Einflüsse und auch über ihren Sitz nicht einig. Wie es bereits hervorgehoben wurde, giebt Pfeiffer nichts Näheres an weder über die Zellen, welche inaktive baktericide Stoffe erzeugen, noch über diejenigen, welche diese inaktiven Substanzen in aktive umwandeln. Die Wissenschaft besitzt aber schon eine ganze Anzahl gut gesicherter Thatsachen über die cellulären Vorgänge bei der künstlichen Immunität gegen Mikroben.

Seit meinen ersten, diesen Gegenstand betreffenden Studien[73] habe ich die Thatsache konstatieren können, daß bei dem gegen Milzbrand geschützten Kaninchen die Leukocyten eifrig die in das Subkutangewebe eingeführten Milzbrandbacillen aufnehmen und verdauen, während bei nicht geschützten Tieren die Bacillen meistens frei bleiben und sich ungestört weiter vermehren. Daraus konnte man leicht zu der Anschauung gelangen, daß bei den Schutzimpfungen die Phagocyten sich allmählich an die Aufnahme solcher Stoffe gewöhnen, welche sonst von ihnen vermieden werden. Diese Ansicht fand die Zustimmung der Botaniker, welche ähnliche Anpassungserscheinungen bei den niederen Pflanzen fanden. So stellte zuerst de Bary[74] die Parallele auf zwischen der Phagocytose bei gegen Milzbrand geschützten Kaninchen und den Vorgängen, welche Stahl bei der Gewöhnung der Myxomycetenplasmodien an ihnen ursprünglich nicht passende Substanzen beobachtete (vergl. Kapitel I). Seitdem hat man viel sowohl über die Veränderungen der Phagocyten während der Schutzimpfungen, als auch über die chemotaktischen Erscheinungen der Leukocyten erfahren.

Die Beobachtung, daß bei geschützten Tieren die Phagocytose viel ausgesprochener als bei empfänglichen Kontrolltieren ist, wurde zuerst stark angefeindet, mußte aber als allgemeines Gesetz anerkannt werden. Jetzt gilt als Regel, daß, wenn zahlreiche Mikroben von Phagocyten aufgenommen werden (während sie bei Kontrolltieren meistens frei bleiben), dies als Zeichen einer günstigen Reaktion des Organismus zu betrachten ist.

Oft glaubte man früher, daß die Phagocytose bei geschützten Tieren nur gegenüber vorher abgetöteten oder wenigstens stark beschädigten Mikrobien erfolgen konnte. Jetzt weiß man zur Genüge, daß dem nicht so ist. Der Versuch, welcher diese Frage zur definitiven Entscheidung brachte, wurde folgendermaßen angestellt. Man führt in das Subkutangewebe, in die vordere Augenkammer oder in die Bauchhöhle gut geschützter Tiere eine Anzahl Bakterien, gegenüber welchen die Tiere immunisiert wurden, ein. Man wartet dann bis zur Zeit, wo sich keine freien Bakterien mehr im Exsudate befinden und entnimmt einen Tropfen davon. Der letztere wird dann vor dem Eintrocknen geschützt und in die für Bakterien günstige Temperatur übertragen. Nach einigen Stunden fangen nun die von Leukocyten aufgenommenen Bakterien an, sich im Phagocytenleibe zu vermehren. Man bekommt dann kleine Häufchen im Innern dieser Zellen und nun platzen die letzteren, worauf die neugebildeten Bakterien in das Exsudatplasma gelangen und sich dort weiter vermehren. Man braucht zum Tropfen keine Nährflüssigkeit zuzusetzen, da in der Regel das Exsudatplasma selbst einen genügend guten Nährboden darstellt. Dieser Versuch wurde zuerst mit dem Exsudate der gegen Vibrio Metschnikowii geschützten Meerschweinchen angestellt[75]. Später wurde er für Choleravibrionen, die Coccobacillen der Pneumoenteritis der Schweine, Pneumokokken, Kieler Bacillus u. s. w. stets mit gleichem Resultate wiederholt. Es geht aus diesen Thatsachen hervor, daß die von Phagocyten aufgenommenen Bakterien lebendig und entwickelungsfähig waren, sowie ferner, daß die extraphagocytären Kräfte des Organismus (Exsudatplasma) nicht imstande waren, sich der Gesamtheit der Bakterien zu bemächtigen und drittens, daß das Exsudatplasma geschützter Tiere an und für sich als Nährboden für betreffende Bakterien dienen kann. Man hat auch aus den mitgeteilten Thatsachen mehrmals (Denys, Hahn) den Schluß gezogen, daß die Phagocyten außerstande sind, die Bakterien abzutöten, da ja in ihrem Innern ganze Kolonien sich entwickeln. Man hat dabei aber außer acht gelassen, das dies außerhalb des Organismus geschieht und auch unter den Bedingungen, welche lebendige Phagocyten total beschädigen. Im lebenden Tiere verlaufen die Dinge anders und wenn man das Exsudat geschützter Tiere in verschiedenen Zeiten untersucht, kommt man früher oder später zu einer Periode, wo das Exsudat sich als gänzlich steril aufweist. Im geschützten Organismus sind es demnach die Phagocyten, welche die eingedrungenen Mikrobien definitiv abtöten; wenn das Exsudatplasma bakterieid wirkt, so erstreckt sich dieser abtötende Einfluß niemals auf die Gesamtheit der Mikroben.

Nachdem diese Thatsache definitiv festgestellt wurde, hat man die Vermutung in den Vordergrund gestellt, daß vor ihrer Aufnahme durch Leukocyten die Bakterien eine Virulenzabschwächung oder irgend eine sonstige Beschädigung durch humerale Einflüsse erfahren müßten. Nun konnte man bei solchen Krankheiten, welche

durch geringe Quantitäten Bakterien erzeugt werden können, wie z. B. beim Milzbrande und bei der durch Coccobacillen der Pneumoenteritis der Schweine bei Kaninchen hervorgerufenen Septikämie, den Nachweis führen, daß Exsudate, in welchen nur intracelluläre Mikrobien vorhanden waren, durchaus virulent sind. Neuerdings ist diese Thatsache von Sawtschenko[76] in meinem Laboratorium unter ganz besonderen Bedingungen beobachtet worden. Er hat weiße Ratten gegen Milzbrand durch eine besondere Methode geschützt. Es war interessant zu erforschen, wie sich dabei die bei normalen, nicht immunen Ratten die so hoch entwickelte baktericide Wirkung verhalten wird. Die erworbene Immunität hat sich aber als eine durchaus phagocytäre erwiesen. Bei geschützten Ratten werden die subkutan eingeführten Milzbrandbacillen in kurzer Zeit von zuwandernden Leukocyten massenhaft aufgenommen. Und nun haben sich solche intraphagocytären Milzbrandstäbchen als durchaus pathogen und tödlich für große Meerschweinchen und Ratten erwiesen.

Die festgestellten Thatsachen bezeugen somit, daß die Phagocyten geschützter Tiere lebende und virulente Bakterien aufnehmen. Diese Schlußfolgerung wird noch durch eine ganze Reihe von Fällen verstärkt, wo die Infektion erst nach der Aufnahme der Bakterien durch Phagocyten erfolgt. Man beobachtet dies regelmäßig, wenn man immunisierte Tiere schädlichen Einflüssen aussetzt, wie es von Sanarelli[77] für gegen Vibrio Metschnikowii geschützte Meerschweinchen durch Kälte, von Cantacuzène[78] durch Opium gemacht wurde. In letzterem Falle (es handelte sich um gegen Choleravibrionen geschützte Meerschweinchen) konnte man auf Schnitten des Mesenteriums deutlich sehen, wie sich in den (offenbar vergifteten) Leukocyten ganze Kulturen von Vibrionen entwickelt hatten. Hierher müssen wohl auch solche Fälle gerechnet werden, wie diejenigen von Pfeiffer, wo „aktiv hoch immunisierte Meerschweinchen nach Injektion mäßiger Virusmengen zu Grunde gingen“ und wo im Peritoneum viele lebende Vibrionen vorhanden waren. Pfeiffer glaubt, daß die Immunität dabei aufgehoben wurde, „weil die zelligen Elemente des Peritoneums durch Vergiftung oder Ermüdung die Fähigkeit eingebüßt hatten, unter dem Einfluß der Antikörper die auflösenden Substanzen zu produzieren“ (Zeitschr. für Hygiene, 19. Bd. 82). Bei Cantacuzène — in ganz analogen Beispielen — handelte es sich um peritoneale Phagocyten, welche durch Opium in ähnlicher Weise angegriffen wurden, wie die Exsudatzellen der vorher erwähnten hängenden Tropfen.

Daß das Zusammenkleben der Bakterien durch die in den Körpersäften geschützter Tiere cirkulierenden Agglutinine durchaus keine notwendige Vorbedingung für die Aufnahme durch Phagocyten ist, haben wir schon im Kapitel X (S. 34) genügend hervorgehoben. Es kann noch hinzugefügt werden, daß Bakterien, welche besonders leicht durch diese Zellen aufgefressen werden, wie z. B. Mäuseseptikämie- oder Schweinerotlaufbacillen, sich gerade durch gleichmäßige Trübung flüssiger Nährböden auszeichnen.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, der Phagocytenthätigkeit bei der künstlichen Immunität enge Grenzen zu vindizieren. In dieser Beziehung verdienen besonders die Untersuchungen von Pfeiffer über die Bakterienabtötung im Peritonealplasma erwähnt zu werden. Wie es schon hervorgehoben wurde, hat dieser Forscher in Verbindung mit Issaeff[79] gefunden, daß bei sehr gut gegen Choleraperitonitis geschützten Meerschweinchen die in die Bauchhöhle

eingeführten Choleravibrionen sich binnen kurzem in kleine Kügelchen umwandeln und massenhaft im Peritonealplasma zu Grunde gehen. Dasselbe „Pfeiffer'sche Phänomen" kann bei frischen Meerschweinchen hervorgerufen werden, wenn man ihnen in die Bauchhöhle Choleravibrionen zugleich mit etwas antiinfektiösem Serum einspritzt. Wir haben bei der Besprechung dieser Erscheinungen im Kapitel VIII (S. 30) schon die Meinung ausgesprochen, daß es sich um eine Bakterienabtötung handelt, welche durch die bei der Phagolyse aus den Leukocyten abstammenden bakterieiden Stoffe bedingt wird. Dafür spricht der Umstand, daß diese extracelluläre Abtötung mit dem Aufhören der Phagolyse ebenfalls aufhört und bei der Beseitigung der Phagolyse durch vorherige Bouilloneinspritzung in die Bauchhöhle überhaupt nicht zustande kommt. Selbst bei der Peritonealinfektion mit Choleravibrionen (diese zarten Bakterien können am leichtesten extracellulär abgetötet werden) kann man leicht die Phagocytose zur Anschauung bringen, wie es unter anderem von M. Gruber schon bemerkt wurde (vergl. oben S. 33). Bei der peritonealen Injektion von Typhusbacillen mit präventivem Serum sahen Pfeiffer und Kolle[80] selbst, daß „die Phagocytose sich unzweifelhaft an der Bakterienvernichtung beteiligt"; die von ihnen dabei beobachtete extracelluläre Abtötung muß ebenfalls den bei der Phagolyse heraustretenden Stoffen zugeschrieben werden.

Wenn man die Bakterien, anstatt in die Peritonealhöhle, wo stets eine Menge Leukocyten bereit sind, welche leicht phagolysiert werden, in das subkutane Gewebe oder in die vordere Augenkammer einspritzt, dann bleibt das „Pfeiffer'sche Phänomen" gänzlich aus und trotzdem bleibt die Immunität in ihrem vollen Umfange. Mesnil[81] hat neuerdings diese Frage für den Vibrio Massauah sehr sorgfältig untersucht und ist zu ganz unzweideutigen Resultaten gekommen. Er hat sich eines Virus bedient, welches schon bei subkutanen Applikationen eine tödliche Septikämie der Meerschweinchen hervorruft. Bei durch Vibrionen oder durch antiinfektiöses Serum geschützten Meerschweinchen werden die in das Subkutangewebe eingeführten Vibrionen ausschließlich durch Leukocyten getötet. Eine Umwandlung in Kügelchen, bez. ein extracelluläres Abtöten werden dabei gar nicht beobachtet, was leicht begreiflich ist, da im Subkutangewebe nur einzelne bereite Leukocyten vorhanden sind, welche etwa durch plötzliches Eingreifen phagolysiert werden könnten. Die Leukocyten, welche an den Ort der Vibrioneninvasion gelangen, werden allmählich durch chemotaktisch wirkende Substanzen angelockt und solche werden auch in der Peritonealhöhle nicht phagolysiert. Die Vibrionen werden unter solchen Bedingungen unbeweglich gemacht, vereinigen sich auch bisweilen zu kleinen Klumpen; indessen ist diese direkte Wirkung der Säfte nur ganz untergeordnet.

Zu gleichem Resultat ist auch Salimbeni gelangt, welcher die Vorgänge der Abtötung von echten Choleravibrionen bei immunisierten Pferden und Ziegen beobachtete. Selbst bei diesen, von Natur aus gegen Choleravibrionen sehr resistenten Tieren, werden, nach mehrmaligen Schutzimpfungen, diese Bakterien nicht im Exsudatplasma, sondern in dem Leib der Leukocyten abgetötet und dies ohne jegliches „Pfeiffer'sche Phänomen" außerhalb der Zellen.

Ueber die ganz allgemeine Ausbreitung der phagocytären Erscheinungen bei der künstlich erworbenen Immunität kann somit kein Zweifel bestehen bleiben. Die Phagocytose ist bei geschützten Tieren bei weitem viel energischer, als bei empfänglichen, was

schon auf eine Veränderung in der Sensibilität der Phagocyten zu schließen erlaubt. Dieser Schluß wird durch direkte Beobachtungen über die vermehrte Phagocytose bei Tieren, welche durch Salzlösungen stimuliert wird, verstärkt, wie es im Kapitel VII, S. 26 auseinandergesetzt wurde. Dafür sprechen noch die im Kapitel I beschriebenen Angewöhnungserscheinungen einzelliger Organismen und der Plasmodien. Wenn auf einer so niederen Stufe des Lebens die Adaptation bereits so deutlich ausgesprochen ist, so ist es gerechtfertigt, anzunehmen, daß eine solche auch den Phagocyten höherer Tiere möglich sein wird. Die chemotaktischen Erscheinungen der Plasmodien haben überhaupt die größte Aehnlichkeit mit denjenigen der Leukocyten; und über letztere hat Gabritschewsky[82] nachgewiesen, daß solche bei Säugetieren viel empfindlicher, als die Leukocyten der Amphibien sind.

Unter solchen Umständen kann man sich nur sehr schwer entschließen, die Unveränderlichkeit der Leukocyten während des Zustandekommens der erworbenen Immunität zu acceptieren. Denys und Leclef[83] wollten diese Frage durch direkte Versuche entscheiden, indem sie Leukocyten gegen Streptococcus geschützter Tiere aus dem Pleuraexsudate isolierten und mit dem normalen Serum vermischten. Sie fanden dabei, daß „die Leukocyten vaccinierter Tiere, in das normale Serum eingeführt, sich nicht mehr der Streptokokkenvermehrung widersetzen, als die normalen Leukocyten im normalen Serum". Nun ist gegen die Untersuchungsmethode dieser Forscher anzuführen, daß Eingriffe, wie das Schlagen und das Centrifugieren des Pleuraexsudates, zu gewaltig auf viele Leukocyten einwirken müssen, um über ihre normalen Funktionen urteilen zu können. Auch ist es nicht möglich, aus dem Verhalten der Leukocyten außerhalb des Organismus auf dasjenige zu schließen, was sich im lebenden Körper abspielt. Ueberhaupt sind die Angaben über die Phagocytose, die man so leicht bei künstlichen Bedingungen beobachtet, einer strengen Kritik zu unterwerfen.

Leukocyten von den sie umgebenden Säften zu isolieren, ist zur Zeit in einwandsfreier Weise nicht möglich. Bei Plasmodien dagegen, wo die Isolierung so leicht gemacht werden kann, ist die Veränderung lebender Teile im Sinne der Angewöhnung eine in die Augen springende Thatsache.

Es ist nicht zu leugnen, daß bei erworbener Immunität, außer der Phagocytose, noch andere Hilfsmomente eine größere oder geringere Rolle spielen können. Seit den ersten Untersuchungen über diesen Gegenstand wurde stets hervorgehoben, daß Leukocyten alles ausnützen, was in ihrem Kampfe gegen lebende Krankheitserreger die letzteren schädigen kann. So können hohe Temperaturen an sich schon abschwächend für Mikrobien wirken, was natürlich die Rolle der Phagocyten erleichtern muß. Alle direkt auf Mikrobien schädlich wirkenden Einflüsse, wie z. B. bactericide Eigenschaften der Körperflüssigkeiten oder die Konkurrenzwirkungen anderer Mikrobien (in der Mundhöhle, Vagina u. s. w.), müssen als Hilfsfaktoren für Phagocytose anerkannt werden. Aber es darf nicht außer acht gelassen werden, daß Mikrobien selbst sehr anpassungsfähig sind und sich leicht an bactericide Körpersäfte u. dgl. angewöhnen können. Gegen solche biegsame Organismen können am besten andere lebende und ebenfalls anpassungsfähige Wesen, wie Phagocyten, einwirken.

Obwohl die Mikrobienabtötung bei der erworbenen, wie bei der natürlichen Immunität schließlich einen rein chemischen Akt darstellt,

ist dieser Prozeß doch von einer Reihe biologischer Funktionen abhängig, wie Sensibilität, Beweglichkeit, Auffressen und intracelluläre Sekretion. Alles, was diese Faktoren begünstigt, muß die Phagocytose erleichtern und folglich die Immunität erhöhen. Wie es im Kap. VII gezeigt wurde, können schon verhältnismäßig so einfache Substanzen, wie die physiologische Kochsalzlösung oder die gewöhnliche Nährbouillon eine deutlich stimulierende Wirkung auf Phagocyten ausüben. Bei dem Schutze von der Choleraperitonitis durch Peptonbouillon kann man nicht von einer direkt schädlichen Wirkung auf Vibrionen sprechen, da diese Bakterien in ihm üppigst wachsen. Die Wirkung erfolgt in indirekter Weise und zwar durch Vermittelung der Phagocyten, welche durch die Bouillon in ihren Funktionen stimuliert werden.

Wenn es sich derart für Chlornatrium und Bouillon verhält, muß etwas Aehnliches auch für das gewöhnliche Blutserum angenommen werden. Es ist a priori kein Grund vorhanden, zu glauben, daß das spezifisch wirkende, d. h. präventiv oder antiinfektiös wirkende Serum keinen stimulierenden Einfluß ausübt. In den Fällen, wo eine direkte Wirkung so gut wie ausgeschlossen ist, wie bei der Schutzimpfung des „spezifischen" Serums gegen den Coccobacillus suinum bei Kaninchen, springt die Stimulation der Phagocyten in die Augen. Bei Streptokokken ist eine direkte Wirkung des präventiven Serums entweder gar nicht vorhanden oder jedenfalls sehr schwach ausgebildet. Denys und Leclef glaubten zuerst an die Verhinderung der Vermehrung durch das präventive Kaninchenserum. Die spätere Untersuchung über die Schutzimpfung gegen Streptokokken mit präventivem Pferdeserum hat Denys und Marchand[84] davon überzeugt, daß es sich dabei vorzüglich um eine Stimulation der Phagocyten handelt. In anderen Beispielen, wie in der Choleraperitonitis, ist die direkte Wirkung des Serums viel mehr ausgesprochen, sodaß der stimulierende Einfluß mehr oder weniger verdeckt wird. Wie unrichtig es jedoch wäre einen solchen zu verkennen, erhellt schon aus den referierten Untersuchungen von Mesnil.

Im obigen haben wir über verschiedene Faktoren gesprochen, welche der Phagocytose mehr oder weniger behilflich sein können. Bis jetzt haben wir nun die antitoxischen Einflüsse unberücksichtigt gelassen, eine Lücke, welche nunmehr ausgefüllt werden muß. Unter den Giftwirkungen muß man zunächst solche hervorheben, welche direkt auf Phagocyten einwirken. Wie es Gifte für rote Blutkörperchen giebt, so giebt es auch solche für weiße. So hat van de Velde[85] gefunden, daß pyogene Staphylokokken durch ihre Produkte die Leukocyten direkt schädigen und zur Abtötung bringen. Er hat dieses Gift mit dem Namen Leukocytin bezeichnet. Mit Denys[86] hat er dann konstatiert, daß im Blutserum der gegen Staphylokokken geschützten Kaninchen eine Substanz enthalten ist, welche die Wirkung des Leukocytins beseitigt und welche von ihnen als Antileukocytin bezeichnet wird. Bei der künstlichen Immunität handelt es sich somit um die Bildung dieses Antitoxins, welches die Leukocyten vor der Giftwirkung schützt und ihnen dadurch erlaubt, die Staphylokokken aufzunehmen und abzutöten. Nun hat van de Velde selbst gesehen, daß das Leukocytin etwas ganz Eigenes für Staphylokokken ist und weder von Streptokokken, noch von Coli-, Typhus-, Diphtheriebacillen und Pneumokokken produziert wird. Außerdem hat er auch konstatiert,

daß es im Blute von Kaninchen, welche mit erhitzten Staphylococcuskulturen geschützt wurden, kein Antileukocytin giebt und daß die Tiere trotzdem künstliche Immunität erlangen.

Noch vor der Entdeckung der Antitoxine durch Behring und Kitasato wußte man schon, daß gegen Infektionen geschützte Tiere eine gleiche Empfindlichkeit für Toxine haben können, wie die für Infektion empfänglichen Kontrolltiere. Diese Entdeckung ist aus der Bouchard'schen Schule ausgegangen und wurde zuerst von Gamaleia und Charrin[87] für Vibrio Metschnikowii und für Bacillus pyocyaneus konstatiert. Später ist sie von Selander[88] für den Coccobacillus der Hog-Cholera und dann von mehreren Forschern auf eine Reihe anderer Bakterien ausgedehnt worden. Im Verlaufe seiner Studien über die Immunität gegen Diphtherie hat auch Behring[89] gefunden, daß Tiere gegen Diphtheriebacillen geschützt werden können, ohne zugleich gegen das Toxin immunisiert zu werden.

In neuerer Zeit hat sich R. Pfeiffer viel mit dieser Frage beschäftigt und eine große Anzahl Thatsachen gesammelt, um zu beweisen, daß gegen Choleravibrionen und Typhusbacillen geschützte Tiere ihre volle Empfindlichkeit für entsprechende Toxine behalten. Metschnikoff, Roux und Salimbeni[90] haben dann gefunden, daß mit Choleravibrionen geschützte Meerschweinchen gegen das Toxin empfindlich bleiben, während die mit löslichem Toxin vaccinierten Tiere, in Bestätigung der Entdeckung von Behring und Ransom[91], giftfest sind. Wassermann[92] hat dann ähnliche Thatsachen für Bacillus pyocyaneus konstatiert und ist zur Schlußfolgerung gelangt, daß die mit lebenden Bakterien „vorbehandelten Tiere nur gegen die Bakterien, aber nicht gegen das Gift, die mit Gift vorbehandelten Tiere mit ihrem Giftschutz gleichzeitig auch gegen die Bakterien gefestigt sind“ (S. 275).

Es geht aus allen hier zusammengestellten Daten hervor, daß eine künstlich erworbene Immunität gegen lebende Infektionserreger trotz der Empfindlichkeit für Toxine bestehen kann, wie wir ganz Aehnliches auch für die natürliche Immunität hervorheben mußten.

Litteratur s. S. 57.

Kapitel XIII. Ueber künstliche Immunität gegen Toxine.

Die Möglichkeit, den Organismus an gewisse Gifte zu gewöhnen, ist schon seit den älteren Zeiten bekannt. In heißen Ländern, welche viel von giftigen Tieren, wie Schlangen und Skorpionen, heimgesucht werden, hat man Immunisierungsmethoden ausgearbeitet, welche nach den Angaben Reisender unzweifelhaften Schutz gegen die Bisse dieser Tiere verleihen. Die Angewöhnung der Bergbewohner an Arsenik, sowie die erworbene Abstumpfung gegen Alkaloide, namentlich Morphium, sind allgemein anerkannte Thatsachen.

Die wissenschaftliche Bearbeitung der erworbenen Giftfestigkeit beginnt mit der Entdeckung wirklicher Bakterientoxine durch Roux und Yersin[93], welche das Diphtherietoxin als einen fermentartigen Körper auffanden. Bald darauf wurde durch Brieger und Fränkel[94] und Knud-Faber[95] auch das Tetanustoxin erhalten, welches dann genauer von Kitasato[96] und Vaillard untersucht wurde.

Mit diesen beiden Toxinen hat man sogleich versucht, Tiere zu schützen; es stellte sich aber heraus, daß dieses Problem auf große Schwierigkeiten stößt, weil die Tiere allmählich an chronischer Vergiftung zu Grunde gehen. Die ersten gelungenen Resultate wurden durch Vorbereitung der Versuchstiere mit Toxinen erzielt, welche einer höheren Temperatur (60°) [C. Fränkel[97]] oder der Wirkung chemischer Substanzen (Jodtrichlorid) [Behring[98]] ausgesetzt waren. Wenn einmal die Tiere so weit geschützt waren, daß sie tödliche Dosen leicht vertrugen, konnte man ihnen unzersetzte Toxine verabreichen, um damit ihre Giftfestigkeit zu erhöhen.

Erst später gelang es Behring mit seinen Mitarbeitern und auch Vaillard[99], kleinere wie größere Tiere direkt mit unzersetzten Toxinen zu festigen, indem sie die nötige Dosierung und die Zeit zwischen den Einspritzungen dabei genügend beachteten. In dieser Beziehung befolgte Behring die Regeln, welche von Koch[100] für die Tuberkulineinspritzungen ausgearbeitet wurden.

Nachdem die Methoden gefunden wurden, Tiere gegen bakterielle Toxine zu festigen, konnte man dieselben auch auf analoge Giftstoffe pflanzlicher und tierischer Abkunft anwenden. So hat Ehrlich[101] durch Verfütterung steigender Quantitäten von Ricin, Abrin und Robin selbst die empfindlichsten Tiere gegen diese Gifte sehr stark immunisiert. Die Schutzimpfungen gegen das Schlangengift, welche früher nur sehr unvollkommen gelangen, konnten nunmehr durch neue Methoden von Calmette[102], Physalix und Bertrand[103] und Fraser[104] sehr vervollkommnet werden.

Wenngleich es ursprünglich nur für zwei bakterielle Krankheiten gelingen wollte, eine Giftimmunität zu erzielen, konnte man in neuester Zeit, durch Vervollkommnung der Methoden der Toxingewinnung, auch gegen andere Bakteriengifte einen sicheren Schutz geben. Es verdient hier besonders die unter Behring's Leitung von Ransom[105] gemachte Entdeckung des löslichen Choleratoxins, welche bald im Pasteur'schen Institute bestätigt werden konnte, erwähnt zu werden. Mit Hilfe desselben lassen sich verschiedene Tiere, namentlich auch die empfindlichsten Meerschweinchen, ohne Mühe gegen das Toxin immunisieren. In letzterer Zeit hat man nach denselben Regeln lösliche Toxine des Typhusbacillus, des Pneumococcus, des Bubonenpestbacillus, des Bacillus pyocyaneus u. a. m., bez. die Giftfestigkeit ihnen gegenüber erzielt.

Wenn es schon sehr schwer ist, den Mechanismus der künstlichen Immunität gegen lebende Infektionserreger zu eruieren, wo man die Mikrobien sehen und in ihrem Schicksale direkt verfolgen kann, so ist es noch bei weitem schwieriger, die Verhältnisse bei der künstlichen Giftimmunität zu analysieren. Es ist deshalb nicht zu verwundern, daß die Akten über dieses Problem noch lange nicht geschlossen sind.

Bei der Erforschung der erworbenen Giftimmunität machte Behring unter Mitarbeitung von Kitasato die hochwichtige Entdeckung, daß das Blut, resp. das Blutserum künstlich giftbefestigter Tiere ein ausgesprochenes antitoxisches Vermögen besitzen und andere Tiere gegen die betreffenden Toxine mit Sicherheit schützen können. Wenn man ein Gemisch von Toxin und Blutserum giftimmunisierter Tiere einem frischen Tiere einspritzt, bleibt das letztere gesund, während die mit derselben Dosis Toxin, aber ohne Serum, behandelten Kontrolltiere regelmäßig an typischer Intoxikation zu Grunde gehen. Man

bekommt dasselbe Resultat, wenn man Toxin und Blutserum nicht zusammen, sondern getrennt einführt. Das antitoxische Blut kann, früher als das Toxin eingespritzt, eine präventive Wirkung haben oder, falls es später als das Toxin einverleibt wird, eine mehr oder weniger starke therapeutische Wirksamkeit entfalten. Das ist der klassische Grundversuch von Behring, welcher unzählige Male bestätigt und als Basis der Serumtherapie angenommen wurde.

Es lag nun nahe, in Anbetracht dieser wunderbaren antitoxischen Eigenschaft des Blutes in derselben den wahren Grund der erworbenen Giftimmunität zu erblicken, wie es thatsächlich von Behring selbst und dann auch von Ehrlich geschehen ist. Nach dieser Anschauung sind künstlich geschützte Tiere giftfest einfach dadurch, weil ihr Blut das Vermögen besitzt, das Toxin zu entgiften. Die Immunität, welche auf der Ausbildung dieser antitoxischen Fähigkeit des Blutes im vaccinierten Organismus beruht, bezeichnet Ehrlich als „aktive Immunität", da bei derselben die Funktionen der lebendigen Körperteile mitbeteiligt sind. Diese Immunität wird durch Einverleiben von beschädigten oder ganzen Toxinen erzielt und zeichnet sich durch ihre Dauerhaftigkeit aus. Viel weniger dauert die „passive Immunität" Ehrlich's, welche durch das Einführen fertiger Toxine mit dem Blute aktiv geschützter Tiere hervorgebracht wird. Hier handelt es sich nicht, nach der Anschauung von Behring und Ehrlich, um eine aktive Beteiligung des Organismus, sondern um eine einfache Uebertragung fremder Giftfestigkeit.

Als man nun angefangen hat, die Giftimmunität weiter zu durchforschen, stieß man sofort auf Thatsachen, welche die künstliche Giftfestigung als nicht so einfach erscheinen ließen, wie man es ursprünglich geglaubt hat. So hat zuerst Vaillard[106] gezeigt, daß durch das subkutane Einführen von Tetanussporen mit etwas Milchsäure Kaninchen wohl immunisiert werden können, ohne dabei eine antitoxische Eigenschaft des Blutes zu erlangen. Wenn man dagegen Kaninchen mit auf 60° erhitzten oder mit Jod behandelten Toxinen schützt, dann erscheint das Blut deutlich antitoxisch. Künstliche Immunität kann somit bestehen, ohne daß dabei das Blut eine antitoxische Wirksamkeit entfaltet.

Bei weiterer Verfolgung dieses Gegenstandes haben Roux und Vaillard[107] mehrfach beobachtet, daß die mit antitoxischem Blute behandelten Tiere und Menschen oft an Tetanus sterben zu einer Zeit, da ihr eigenes Blut eine stark antitoxische Wirkung ausübt. Folglich kann trotz dieser Eigenschaft des Blutes der Organismus nichts weniger als immun sein. In der Folge hat Behring[108] mit seinen Mitarbeitern eine ganze Reihe ähnlicher Thatsachen konstatiert, was ihn zu der Anschauung brachte, daß man bei der künstlichen Giftimmunität, außer der antitoxischen Eigenschaft des Blutes, noch die Empfindlichkeit der Zellelemente berücksichtigen muß. Er bemerkte nämlich, daß während der Schutzimpfperiode Tiere oft einen sehr hohen Grad der Ueberempfindlichkeit für Toxine zeigen. „Ich besitze Tiere", sagt Behring, Pferde, Schafe und Ziegen, „die auf den tausendsten, zum Teil auf den millionsten Teil derjenigen Dosis stark reagieren, welche für andere nicht behandelte Tiere derselben Gattung noch indifferent ist." „Das Allermerkwürdigste aber ist, daß solche Tiere, die unter Einfluß der Giftbehandlung so überempfindlich werden, gleichzeitig ein Serum liefern können, welches in sehr hohem Grade antitoxische Eigen-

schaften zeigt" (a. a. O. S. 1254). Dadurch kann man die von Roux und Vaillard notierten, anscheinend paradoxen Thatsachen verstehen.

Infolge dieser Aenderung der Empfindlichkeit reiht Behring die künstliche Giftfestigkeit in die Kategorie der „histogenen Immunität" ein, wohin nach ihm (vgl. Kap. VI, S. 23) auch die natürliche Giftimmunität gehört. Nach der weiteren Ausführung von Behring „gehen die Gewebsimmunität und die Antitoxinproduktion so wenig parallel, daß vielmehr trotz reichlicher Anhäufung von Antitoxin die Gewebsempfindlichkeit außerordentlich erhöht sein kann". Diese Schlußfolgerungen, die Giftimmunität betreffend, stehen durchaus mit den Thatsachen in Uebereinstimmung, welche bei der künstlichen Immunisierung gegen lebende Bakterien konstatiert wurden, Thatsachen, wo stark geschützte Tiere, durch Funktionsstörung lebender Zellen, an Infektion zu Grunde gehen und dies bei einem hoch antiinfektiösen Serum (vgl. Kap. XII).

Wenn nun auf der einen Seite bei den mit Toxinen behandelten Tieren eine Ueberempfindlichkeit so oft zu Tage tritt, ist es auf der anderen Seite fast von selbst verständlich, daß bei geschützten Tieren auch eine Aenderung im entgegengesetzten Sinne erfolgen muß. So ist die Sache in der That auch von Behring aufgefaßt worden. Nachdem er feststellte, „daß das Antitoxin mit der Zeit aus dem Blute der durch eine Giftbehandlung immunisierten Tiere verschwindet, ohne daß die Immunität aufhört", kam er zur Schlußfolgerung, daß bei solchen Tieren „lebende Teile des Organismus, die vorher giftempfindlich waren, jetzt unempfindlich geworden sind" (a. a. O. S. 1254). Dieser Schluß findet ebenfalls einen Anklang in der Sensibilitätsänderung der Zellen bei der künstlichen Immunität gegen Mikroben, welche so deutlich und so oft zu Tage tritt.

Nun scheint Behring[109] in ganz letzter Zeit seine soeben angeführte Ansicht verlassen zu haben. Als „histogene Giftimmunität" bezeichnet er jetzt nur die natürliche Immunität gegen Toxine, während er die künstliche Giftimmunität („aktive" sowohl wie „passive") in die Kategorie der „hämatogenen Immunität" einreiht. Er nimmt wohl noch eine Sensibilitätsänderung im Sinne der Ueberempfindlichkeit an, bestreitet aber die Möglichkeit einer Abstumpfung der Empfindlichkeit für Toxine. Jetzt glaubt er, daß die künstliche Giftimmunität ausschließlich auf der antitoxischen Wirkung der Körperflüssigkeiten beruht.

Eine Summe von Thatsachen, darunter auch solche, welche von Behring selbst oftmals konstatiert wurden, sprechen aber deutlich für die Abnahme der Giftempfindlichkeit der Zellen künstlich immunisierter Tiere. Die von Vaillard gegen Tetanus geschützten Kaninchen, welche trotz der Immunität kein antitoxisches Blut hatten, müssen auch in diesem Sinne gedeutet werden. Außerdem spricht die Analogie mit der erworbenen Giftempfindlichkeit bei anorganischen Giften und Alkaloïden, ferner die Angewöhnung niederster Organismen, namentlich Plasmodien (vgl. Kap. I, S. 6) für eine Annahme einer solchen auch bei der künstlichen Giftimmunität höherer Tiere.

Diese Behauptung kann aber auch durch direkte Thatsachen unterstützt werden. Neuerdings haben Calmette und Deléarde[110] Versuche über die Giftfestigung niederer Wirbeltiere gegen Abrin angestellt. Sie konnten dabei konstatieren, daß Frösche, durch allmähliche Angewöhnung an dieses Gift, schließlich eine tödliche Dosis davon vertrugen. Wenn man gegen den angeführten Versuch Vaillard's und

die analogen Wahrnehmungen Behring's noch einwenden könnte, daß das Blut zwar kein Antitoxin enthielt, um bei anderen Tieren wirksam zu sein, jedoch in seinem Ganzen doch genügend antitoxisch war, um das blutliefernde Tier selbst zu schützen, so ist dieser Einwand gegen die Versuche von Calmette und Deléarde hinfällig. Das Blut ihrer künstlich immunisierten Frösche war nicht nur nicht antitoxisch, sondern enthielt noch genügende Mengen Abrin, um Mäuse in wenigen Tagen zu töten.

Man darf demnach wohl annehmen, daß bei der künstlichen Giftimmunität eine Abstumpfung der Giftempfindlichkeit stattfindet, folglich, daß diese Art der Immunität, der früheren Ansicht Behring's gemäß, zur Kategorie der histogenen Immunität zugerechnet werden muß.

Bei Säugetieren, denen man Toxine einspritzt, erfolgt in der Regel eine fieberhafte Reaktion, was viele Forscher auf den Gedanken gebracht hat, daß das Fieber sich in einem unerläßlichen Zusammenhange mit der Antitoxinbildung befindet. Die von Calmette und Deléarde (a. a. O.) konstatierte Thatsache, daß die kaltblütigen Wirbeltiere außer Stande sind, antitoxisches Serum gegen die von ihnen untersuchten pflanzlichen und tierischen Toxine (Abrin und Schlangengift) zu liefern, könnten leicht in demselben Sinne gedeutet werden. Indessen ist es unzweifelhaft, daß das Fieber keine notwendige Bedingung für die Produktion der Antitoxine darstellt. So habe ich[111] gefunden, daß das Krokodil (Alligator mississippiensis) von allen Tieren am besten und am schnellsten Antitoxine bildet, obwohl es keine fieberhafte Reaktion auszulösen imstande ist. Schon in 24 Stunden nach der Einspritzung des Tetanustoxins und 6 Tagen nach der Einführung des löslichen Choleragiftes wird sein Blut antitoxisch gegenüber diesen Giften, gegen welche das Krokodil überhaupt äußerst unempfindlich ist. Diese Versuche weisen noch darauf hin, daß die Antitoxinbildung eine ganz eigenartige Funktion darstellt, welche weder mit dem Fieber, noch mit der Immunität in einem notwendigen Zusammenhange steht. Junge Krokodile und Schildkröten sind ebenfalls sehr unempfindlich gegen das Tetanustoxin, von welchem sie wahrhaft enorme Dosen vertragen; und doch bilden diese Tiere sehr langsam (junge Krokodile) oder gar keine (Schildkröten) Antitoxine.

Die Eigenartigkeit der Antitoxinbildung ist zum Teil schuld daran, daß es so schwer ist, betreffs der Frage über den Ursprung und die Bedeutung dieser Antikörper für den dieselben liefernden Organismus ein sicheres Urteil zu bilden. Es ist wahrscheinlich, daß dieselben, zum großen Teil wenigstens, eine Modifikation der Toxine darstellen, welche von gewissen zelligen Elementen des Körpers produziert und dann in die Blutflüssigkeit ausgeschieden werden. Hier cirkulieren sie im Plasma des Blutes und der Lymphe und gehen in Ex- und Transsudate über, wie Oedemflüssigkeit, Milch, selbst Humor aqueus u. s. w. Welche Zellen an der Bildung der Antitoxine hauptsächlich teilnehmen, läßt sich zur Zeit noch nicht bestimmen. Beim Skorpion wird das tetanustoxinhaltige Blut binnen kurzer Zeit von diesem Gifte befreit. Dasselbe wird dabei namentlich in der Leber fixiert und verbleibt hier monatelang, ohne deutliche Modifikationen zu erleiden. Bei anderen Tieren verlaufen die entsprechenden Vorgänge sehr verschieden, sodaß man noch kein allgemeines Bild über das Schicksal der Toxine im Organismus entwerfen kann. In

manchen Fällen bemerkt man nach der Toxineinspritzung[112] eine erhöhte Thätigkeit der Leukocyten; bei anderen, wie z. B. beim Skorpion, wird das Tetanustoxin von phagocytären Organen durchaus vermieden.

Außer den Körpersäften findet man das Antitoxin noch in einigen zelligen Elementen. So wurde das Antitetanin schon in den jüngsten Ovarialeiern des Huhns nachgewiesen. Im Eigelb des abgelegten Eies hat dasselbe zuerst F. Klemperer[113] gefunden. Ob dieser Antikörper in der Eizelle selbst gebildet oder in fertigem Zustande aus der Blutflüssigkeit entnommen wird, ist durch direkte Versuche noch nicht entschieden worden.

Wenn es auf der einen Seite noch nicht genügend bekannt ist, wo und wie die Antitoxine im Organismus entstehen, so ist es auf der anderen Seite noch nicht definitiv entschieden worden, wie ihre Wirkung bei der (sog. passiven) Immunisation des Organismus zu deuten ist. Ursprünglich glaubte Behring, daß es sich dabei einfach um eine Neutralisation des Giftes handelt, welche als eine rein chemische Reaktion aufzufassen ist. Diese Ansicht erschien so plausibel und selbst begreiflich, daß sie von der größten Mehrzahl der Forscher geteilt wurde. So unter anderen auch von Roux und Vaillard[114], welche eine ganze Reihe eigener Versuche über Tetanusantitoxin in diesem Sinne deuteten. Erst allmählich wurden einige Bedenken gegen dieselbe formuliert. Zuerst äußerte Buchner[115] die Meinung, daß das Antitoxin neben dem Toxin im Organismus bestehen bleibt und daß das letztere durch das erstere nicht zerstört wird. Er bereitete Mischungen von beiden Körpern, welche von Mäusen vertragen wurden, welche aber bei empfindlicheren Meerschweinchen einen tödlichen Tetanus auslösten. Dagegen erwiderte Behring[116], dessen Ansicht durch weitere Versuche von Knorr[117] unterstützt wurde, daß in den Gemischen von Buchner eine wirkliche Neutralisierung des Giftes durch das Antitoxin stattfand, daß aber trotzdem noch ein Teil des Tetanustoxins unzersetzt übrig blieb, welcher genügte, um Meerschweinchen zu vergiften. Er machte besonders darauf aufmerksam, daß man in solchen Gemischen immer einen Rest von Toxinen findet, welcher auf überempfindliche Tiere noch wirksam genug sein kann.

Roux[118] gelangte in seinen späteren Untersuchungen zu dem Schlusse, daß die Antitoxinwirkung sich leichter begreifen läßt als eine indirekte, durch die lebenden Elemente des Organismus vermittelte, als eine sich direkt auf die Toxinzerstörung beziehende. Er kam zu diesem Resultate infolge der Beobachtung, daß die Wirkung des Antitoxins in einem gesunden und in einem durch vorhergehende Eingriffe abgeschwächten Organismus durchaus verschieden ist. Für diese Deutung spricht jedenfalls die Analogie mit den Vorgängen bei der antiinfektiösen Wirkung des Blutserums. Wie im Kap. XI (S. 37) auseinandergesetzt wurde, sterben bisweilen stark immunisierte Tiere trotz der sehr ausgesprochenen präventiven Wirkung ihrer Körpersäfte. Dabei beobachtet man, daß die Bakterien sich in einem solchen Organismus deutlich vermehren. Das Tier geht demnach zu Grunde nicht wegen des Mangels an Antikörpern und nicht wegen seiner Ueberempfindlichkeit für das Toxin, sondern infolge der Untauglichkeit seiner Zellen für die Beseitigung lebender Krankheitserreger. Nach Behring müssen die von Roux in den Vordergrund

gezogenen Fälle einfach und allein durch die Hypersensibilität der Zellen abgeschwächter Organismen für den bleibenden Rest der Toxine erklärt werden.

Um über diese schwierigen Verhältnisse etwas ins Klare zu kommen, machte Calmette[119], auf Veranlassung von Roux, Versuche über die Wirkung des Serums gegen Schlangengift. Wenn man das Gemisch dieses Giftes mit dem antitoxischen Serum empfindlichen Tieren einbringt, bleiben letztere am Leben. Wenn man aber vorher dieses Gemisch auf 68° erhitzt, so gehen die Tiere an Vergiftung zu Grunde und zwar deshalb, weil das Toxin die hohe Temperatur verträgt, das Antitoxin dadurch aber zerstört wird. Dieser Versuch wurde neuerdings mit gleichem Resultate von Wassermann[120] für das Toxin des B. pyocyaneus wiederholt. Wenn man das sonst wirksame Gemisch von Toxin und Antitoxin kocht, erlangt dasselbe giftige Eigenschaften, da das Toxin durch das Kochen nicht wesentlich abgeschwächt, das Antitoxin dagegen gänzlich zerstört wird. Daraus zieht Wassermann den Schluß, daß „das Antitoxin bei Pyocyaneus nicht direkt auf das Gift einwirkt, sondern erst nach Vermittelung des lebenden Organismus wird aus dem Antitoxin diejenige aktive Verbindung frei, welche dann im lebenden Körper das Gift unschädlich macht“ (S. 312). Gegen diese Deutung, welche mit vielen Thatsachen im besten Einklange steht, kann noch immer der Einwurf erhoben werden, daß die Kombination von Toxin und Antitoxin in den Versuchen von Calmette und Wassermann durch die hohen Temperaturen wiederum zerlegt wurde.

Einiges Licht über diese Frage kann noch durch Betrachtung der natürlich antitoxischen Wirkungen geworfen werden. Ebenso wie es Serumarten giebt, welche von Natur aus einen antiinfektiösen Einfluß ausüben (s. Kap. XI, S. 35), so giebt es auch Sera, welche antitoxisch wirken, ohne daß die dieselben liefernden Tiere mit Toxinen vorbehandelt wurden. So hat Pfeiffer[121] über die gegen das Choleratoxin gerichtete antitoxische Wirkung des normalen Ziegenserums berichtet. Freund, Grosz und Jelinek[122] haben einen ähnlichen Einfluß der Nukleohistonlösungen gegen Diphtherietoxin und Kondratieff[123] eine antitoxische Wirkung des Milzauszuges auf Tetanustoxin beobachtet. Neuerdings haben Calmette und Deléarde[124] eine Reihe Thatsachen über die antitoxische Wirkung normaler Sera, der Bouillon u. s. w. auf Abrin und Schlangengift zusammengestellt.

Wie bei der antiinfektiösen Wirkung normaler Sera, so ist auch bei ihrem antitoxischen Einflusse kein Zusammenhang mit der etwaigen Immunität des serumliefernden Tieres vorhanden. Als bestes mir in dieser Beziehung bekanntes Beispiel kann ich die antitoxische Wirkung des normalen Krebsblutes gegen die Vergiftung der Mäuse durch Skorpionengift anführen. Ein halber ccm solchen Blutes, mit einer schnell tödlichen Dosis des Skorpionengiftes gemischt, wird von Mäusen gut vertragen. Die blutliefernden Flußkrebse selbst sind dagegen sehr empfindlich für dieses Gift. Die antitoxische Eigenschaft des Krebsblutes muß somit nicht als eine direkte Zerstörung des Skorpionengiftes, sondern als eine indirekte, durch Vermittelung des Mäuseorganismus zustande gebrachte Wirkung aufgefaßt werden. Das Krebsblut, welches somit einen stimulierenden Einfluß auslöst, kann

im fremden Mäusekörper seine volle Wirksamkeit entfalten, während es im Organismus der Flußkrebse gänzlich unwirksam bleiben kann.

Dieses Beispiel beweist nur, daß es Antitoxine giebt, welche nicht auf Gifte, sondern auf den empfindlichen Organismus einwirken. In solchen Fällen kann die durch Blutzufuhr bedingte Giftimmunität keineswegs als eine „passive" bezeichnet werden. Die Analogie, sowie die oben angeführten Gründe sprechen dafür, daß auch die im Blute vorbehandelter Tiere existierenden Antitoxine nicht passiv, sondern durch eine aktive Vermittelung des Organismus auf Toxine einwirken. Indessen muß diese überaus schwierige und komplizierte Frage noch nicht als definitiv entschieden betrachtet werden. Man muß sich nur daran erinnern, daß es neben antiinfektiösen Sera, welche nur eine indirekte Wirkung auf lebende Bakterien ausüben, auch solche giebt, welche die Infektionserreger direkt schädigen.

Eine solche Eventualität muß als besonders wahrscheinlich denjenigen Forschern erscheinen, welche zwischen der natürlich antitoxischen Wirkung des Serums und der erst nach der Vorbehandlung mit Toxinen sich bildenden antitoxischen Eigenschaft eine scharfe Grenze ziehen. Die letztere bezeichnet man oft als eine „spezifische", im Gegensatz zur ersteren, welche eine schwächere, aber dafür eine allgemeinere, „nicht spezifische" Wirkung aufweist. In der Wirklichkeit ist es indessen unmöglich, diesen strengen Unterschied durchzuführen. Es ist zwar richtig, daß das Serum mit gewissen Toxinen vorbehandelter Tiere gerade diesen letzteren gegenüber die größte Wirksamkeit entfaltet; so ist das infolge der Diphtheriegifteinspritzungen erhaltene Serum antitoxisch für das Diphtherie- und nicht für das Tetanustoxin. Auf der anderen Seite ist es aber sicher festgestellt worden, daß das mit einem Toxin vorbereitete Tier ein Serum liefern kann, welches auch gegenüber einigen anderen Toxinen ganz ausgesprochen antitoxisch wirkt. Darüber hat Roux[125] dem internationalen hygienischen Kongresse in Budapest berichtet infolge von Versuchen, welche unter seiner Leitung von Calmette[126] ausgeführt wurden. So z. B. ist das Blutserum von Tieren, welche mit Tetanusgift behandelt wurden, antitoxisch nicht nur gegen dasselbe, sondern auch gegen das Schlangengift. Das Blutserum von Kaninchen, welche gegen Rabies geschützt wurden, ist nicht wirksam gegen die Hundswut (entgegen der Behauptung einiger Forscher), aber sehr ausgesprochen antitoxisch gegen Schlangengift. (Es versteht sich von selbst, daß das Serum von normalen Kontrolltieren keine antitoxische Wirkung entfaltet.) Und doch wirkt das Schlangengift auf den Organismus ganz anders als das Tetanustoxin oder das Hundswutgift. Calmette[127] fand ferner, daß das Serum von gegen Schlangengift immunisierten Tieren auch gegen das Skorpionengift antitoxisch wirkt. Ich kann diese Angabe aus eigener Erfahrung bestätigen und muß zugleich hervorheben, daß das Schlangengift, nach dessen toxischer Wirkung zu urteilen, vom Skorpionengifte deutlich zu unterscheiden ist. Ehrlich[128] fand analoge Thatsachen für die mit Pflanzentoxinen vorbereiteten Blutserumsorten.

Wenn auch die antiinfektiöse Wirkung der Blutsera keine streng spezifische Wirkung aufweist, so ist dies noch in höherem Grade für die antitoxische Wirkung der Fall.

Obwohl noch viele Punkte, die Antitoxine betreffend, einer ge-

nügenden und präcisen Erklärung bedürfen, so ist es dennoch ganz unzweifelhaft, daß in praktischer Anwendung diese rätselhaften Körper sich als ganz außerordentlich gut bewährt haben. Die antitoxischen Sera haben sich nicht nur als sehr brauchbare präventive Schutzmittel gegen Diphtherie und Tetanus, sondern auch als therapeutisch sichere Heilmittel (wenigstens was die Diphtherie, Pest und Schlangenbisse betrifft) erwiesen.

Litteratur s. S. 57.

Dritter Abschnitt.

Kapitel XIV. Ueber natürlich erworbene Immunität.

Daß die meisten Infektionskrankheiten, nach ihrem Ueberstehen, eine auf längere oder kürzere Zeit sich hinziehende Immunität hinterlassen, ist eine alte Erfahrung, welche lange vor dem Beginne der mikrobiologischen Periode in der Medizin definitiv erkannt wurde. Man wußte auch, daß einige Infektionen, wie z. B. croupöse Pneumonie, Erysipel und Cholera, leichter recidivieren als Abdominaltyphus, Pocken, Masern u. a. Man hat auch einige Erfahrungen über hereditäre Immunität, wie z. B. diejenige der gesunden Kinder syphilitischer Mütter, gesammelt. Indessen beginnt die ganz wissenschaftliche Bearbeitung der Fragen mit der Aufstellung der ätiologischen Bedeutung der Mikrobien bei Infektionskrankheiten.

In dieser Beziehung muß vor allem die sehr große Analogie zwischen den Erscheinungen bei der natürlich nach dem Ueberstehen der Krankheiten erworbenen Immunität und bei der künstlichen Immunisierung hervorgehoben werden.

Wie bei schutzgeimpften Tieren, so bilden sich auch während oder nach der Rekonvalescenz von Infektionskrankheiten beim Menschen wie bei Tieren analoge Veränderungen der Körpersäfte und der lebenden Zellen. So hat man bei Menschen, die Cholera, Abdominaltyphus und Diphtherie überstanden haben, zum Teil antiinfektiöse, zum Teil auch agglutinierende und antitoxische Wirkungen des Blutes wahrgenommen.

Für Cholera hat zuerst Lazarus[129] den Nachweis geliefert, daß im Blute der Konvalescenten die antiinfektiöse Substanz in großer Quantität cirkuliert. Später konnte er[130] diesen Befund bei einem Falle der Laboratoriumcholera bestätigen. Andere Forscher, wie Wassermann[131], Issaeff[132], ich selbst[133] und Sobernheim[134] haben analoge Thatsachen gesammelt, nur hat es sich gezeigt, daß in Bezug auf das Auftreten dieser Antikörper bei Cholerakonvalescenten sehr große Schwankungen bemerkt wurden. So hat z. B. Sobernheim gefunden, daß sein wirksamstes Serum von einer Person stammte, welche keine Cholera hatte, sondern welche, trotz des Vorhandenseins von Choleravibrionen im (festen) Stuhl, sich ganz gut befand. Daneben sind mehrere Fälle beobachtet worden, wo, trotz eines heftigen Choleraanfalles, keine antiinfektiöse Blutwirkung konstatiert werden konnte. Zu den bereits veröffentlichten Beispielen kann ich noch ein neues anführen. Es betrifft einen unserer Assistenten, Herrn S., welcher im Jahre 1895 eine Choleradiarrhöe (ohne

andere Cholerasymptome) beim Arbeiten mit Choleravibrionen sich zuzog. Dessen Blutserum, 18 Tage nach dem Ende der Krankheit entnommen, erwies sich präventiv nur in der Dosis von 0,5 ccm, bei welcher das Blut normaler Menschen schon eine antiinfektiöse Wirkung ausübt. Zu gleicher Zeit hat sich das Blutserum unseres Konvalescenten, in einer Dosis von 3 ccm an junge Kaninchen eingespritzt, als ganz unwirksam gegen die experimentelle Intestinalcholera erwiesen.

Nach Pfeiffer und Issaeff erhält sich die antiinfektiöse Wirkung des Blutes nach der Genesung von der Cholera während ungefähr 3 Monaten, erlischt folglich zu einer Zeit, wo die Immunität gegen Cholera noch als bestehend angenommen werden muß. In analoger Weise fand Pfeiffer[135], daß Meerschweinchen noch immun bleiben, wenn ihr Blut bereits seine präventive Eigenschaft verloren hat.

Obwohl schon das normale menschliche Blut eine sehr deutliche antiinfektiöse Wirkung gegenüber dem Typhusbacillus bei Tieren besitzt, so ist sie doch, nach Pfeiffer und Kolle[136], noch viel stärker während der Konvalescenz. Hier bemerkt man große individuelle Unterschiede, und es zeigt sich wiederum, „daß die nach dem Ueberstehen des Typhus für Jahre, ja oft auf Lebenszeit zurückbleibende Immunität unabhängig ist von dem Gehalt des Blutes an fertig gebildeten spezifischen Schutzkörpern“ (S. 218).

Stern[137] hat vor einigen Jahren bemerkt, daß Typhusbacillen im Blutserum gesunder Menschen sich viel schlechter erhalten als in demjenigen der Konvalescenten, wo sie in der Regel üppige Kulturen bilden. Widal und Sicard[138] haben neuerdings diese Angaben einer Revision unterworfen und fanden dabei, daß die baktericide Wirkung des menschlichen Blutes gegenüber Typhusbacillen eine so variable Größe ist, daß man daraus keine allgemeinen Schlußfolgerungen ableiten kann. Was die agglutinative Wirkungen desselben betrifft, so haben diese Forscher festgestellt, daß „diese Eigenschaft, welche noch während der Infektion sich bildet, oft zur Zeit der Konvalescenz abnimmt, also zur Zeit, wo die Immunität am stärksten ausgesprochen ist.“

Bei der Diphtherie ist die Ausbildung der antitoxischen Eigenschaft des Blutes der Konvalescenten, soweit sie durch die Untersuchungen von Escherich und Klemencewicz[139], Abel[140], Wassermann[141], Orlowski[142], Fischl und v. Wunschheim[143] aufgeklärt wurde, ebenfalls sehr großen Schwankungen unterworfen. Während man in einigen Fällen einen namhaften Zuwachs der Antitoxine nach dem Ueberstehen der Diphtherie beobachtete, konnte man in anderen Beispielen sich davon überzeugen, daß daß Blut von Kindern, welche niemals Diphtheritis hatten, eine stärkere antitoxische Wirkung ausübte als das Blutserum von Konvalescenten.

Die cellulären Vorgänge während der Genesung, namentlich die Phagocytose, wurde bei vielen Infektionskrankheiten beobachtet. Ich kann in dieser Beziehung auf die starke Phagocytose bei der Genesung vom Erysipel[144] und dem Rückfalltyphus[145] verweisen.

Im ganzen ist es wohl sicher, daß die Veränderungen des Organismus, welche bei der natürlichen Immunisierung auftreten, bei ihrer großen Analogie mit den Vorgängen bei der künstlichen Schutz-

impfung, sich durch eine weniger ausgesprochene Gesetzmäßigkeit und ihre geringere Ausbildung auszeichnen.

Zur natürlich erworbenen Immunität muß noch diejenige gerechnet werden, welche durch Vererbung acquiriert wird. Darüber hat die Wissenschaft in letzter Zeit ebenfalls eine Reihe wichtiger Resultate zusammengebracht. In erster Linie müssen hier die Versuche von Ehrlich[146] erwähnt werden, welcher in sehr exakter Weise nachgewiesen hat, daß die Immunität nur von der mütterlichen Seite auf die Nachkommenschaft übergehen kann. Der künstlich immunisierte Vater kann dagegen niemals seine Immunität auf die Kinder übertragen. Dieses fundamentale Gesetz wurde zwar von Charrin und Gley[147], Tizzoni und Centanni[148] bestritten, indessen auf Grund nicht stichhaltiger Experimente. Dagegen haben Vaillard[149] und Wernicke[150] das Resultat Ehrlich's vollkommen bestätigt. Bei einer ganzen Reihe von Intoxikationen und Infektionen (Ricin, Abrin, Tetanustoxin, Diphtherietoxin, Milzbrand, Vibrio Metschnikowii, Cholera) war der Vater durchaus nicht imstande, seine Immunität den Kindern zu geben. Mithin ist die hereditäre Immunität keine hereditäre im wahren Sinne des Wortes. Weder die Zoospermien, noch die Eizelle können diese Immunität vermitteln, wie es bei der wirklichen Heredität der Fall sein müßte.

Nach Ehrlich sind die Nachkommen immuner Mütter nur deshalb immun, weil sie fertige Antikörper aus der Blutflüssigkeit des mütterlichen Organismus entnehmen. Er reiht diese vererbte Immunität durchaus in die Kategorie der passiven Immunität. In dieser Beziehung kommt Vaillard zu einem anderen Schlusse, da diese erworbene Immunität gewöhnlich mehrere Monate dauert, während die sog. passive, durch Einführung des Blutserums immunisierter Tiere bedingte nur wenige Wochen bestehen bleibt. Vaillard glaubt deshalb an eine celluläre Immunität der Nachkommenschaft, welche durch die Einwirkung der mütterlichen Antikörper während der ganzen Dauer der Schwangerschaft erklärt werden muß.

In seinen Studien über die vererbte Immunität hat Ehrlich noch auf einen anderen wichtigen Faktor hingewiesen, und zwar auf die direkte Uebertragung mütterlicher Antikörper durch die Milch bei der Säugung. Er hat durch seine Versuche an Mäusen, welche von nicht immunen Müttern abstammten, aber von immunen Weibchen gesäugt wurden, direkt nachgewiesen, daß die Jungen dadurch gegen Ricin, Abrin und Tetanustoxin immunisiert werden. Diese Regel darf nach Vaillard nicht für alle anderen Tierarten verallgemeinert werden, da nach seinen Erfahrungen die Milch der Kaninchen und Meerschweinchen nicht imstande ist, eine Immunität durch Säugung zu übertragen.

Dieses interessante Feld der Untersuchungen hat mehrere wichtige Resultate ergeben, und es ist sicher, daß in Zukunft noch vieles in dieser Richtung erreicht werden wird.

Litteratur s. S. 57.

Kapitel XV. Zusammenfassung.

Die wunderbaren Erfolge, welche mit der Anwendung des Blutes immunisierter Tiere bei der Bekämpfung der Infektions- und Intoxi-

kationskrankheiten erreicht wurden, erweckten die Hoffnung, daß die Immunität vom humoral-pathologischen Standpunkte eine leichte Erklärung finden würde. Nun hat es sich aber bald herausgestellt, daß die verschiedenen Wirkungen der Körpersäfte, denen man eine große Rolle in der Immunität zuschreiben konnte, bei der natürlichen Immunität nur sehr selten vorkommen und fast ausschließlich bei der erworbenen Immunität, namentlich bei der künstlichen, beobachtet werden. In konsequenter Weise ist man dazu gekommen, zwischen der natürlichen und der erworbenen Immunität einen tiefen Abstand zu ziehen. Bei der ersteren ließ man vornehmlich celluläre Kräfte, wie Unempfindlichkeit lebender Elemente gegen Gifte und sonstige Produkte der Mikrobien, eine große Rolle spielen, während man bei der erworbenen Immunität mehr auf die humoralen Wirkungen Gewicht legen wollte. Bei der Durchführung dieser Anschauungen ist man allmählich zu einer mehr cellulär-pathologischen Auffassung der Immunität gelangt, indem man die erste Rolle gewissen zelligen Elementen vindizieren mußte. So hat Buchner seine, anfangs echt humorale Immunitätstheorie durch eine neue ersetzt, nach welcher der Eintritt der Mikrobien in den Organismus zuerst eine aktive Zellthätigkeit erweckt, wobei lebende Leukocyten sich an den Ort der Gefahr begeben und dann ihre mikrobiciden Produkte ausscheiden. Pfeiffer hat seinerseits, namentlich für die erworbene Immunität, seine ursprünglich rein humorale Ansicht in eine celluläre verändert, indem er eine große Rolle lebenden Zellen zuschreiben mußte, welche die inaktiven Antikörper in aktive, allein wirksame umwandeln sollen. Falls die lebenden Elemente diese Funktion, aus irgend welcher Ursache, nicht erfüllen, wird die Immunität, trotz sehr reichlichen Mengen von inaktiven Substanzen, vollständig aufgehoben. Bei der Giftimmunität mußte man ebenfalls eine „histogene Immunität“ für die Fälle der natürlichen und erworbenen Unempfindlichkeit acceptieren und die reine humorale Anschauung nur auf die Fälle der sog. passiven oder „hämatogenen Immunität“ beschränken. Wie weit aber diese letztere Art des Giftschutzes, welche nur eine schnell vorübergehende Wirkung erzeugt, wirklich als eine rein passive und hämatogene anerkannt werden muß, darüber (wie wir im Kapitel XIII, S. 44 gesehen haben) sind die Meinungen noch lange nicht einig.

Wenn man die Immunitätserscheinungen von einem möglichst allgemeinen Standpunkte betrachtet, so wird man in der Sensibilität des lebenden Protoplasmas ein Moment finden, welches ebensowohl bei der natürlichen, als bei der künstlichen Immunität gegenüber Mikrobien sowie Giftstoffen, bei einfachsten einzelligen und vielzelligen Organismen, wie bei den höchsten Tieren, mit Einschluß des Menschen, überall seine Anwendung findet. Dieselben Kräfte, welche einer Bakterie oder einem Hefepilze erlauben, sich an die ihnen ursprünglich schädlichen Substanzen zu gewöhnen oder welche ein Plasmodium in eine Salz- oder Zuckerlösung hintreiben, welche eine Zeitlang vorher von ihm vermieden wurden, wirken auch in einem höheren Organismus, wenn er sich an pathogene Produkte der Mikrobien anpaßt. Eine vererbte Unempfindlichkeit für diese Toxine, ebenso wie die erworbene Abstumpfung der Sensibilität müssen als gut bewiesene Thatsachen angenommen werden. Diese Anpassungsfähigkeit ist wahrscheinlich sämtlichen Zellen der niederen wie der höheren Organismen gemein. Sie tritt zu Tage bei den höchsten psychischen Funktionen der mensch-

lichen Seele und bei den einfachsten Lebensprozessen niederster Wesen. Bei der Giftimmunität sind es wahrscheinlich sehr verschiedenartige Elemente, welche dabei ins Spiel kommen; nur können sie bei dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens noch nicht näher charakterisiert werden. Bei der Immunität gegenüber lebenden Mikrobien sind die hauptsächlich wirkenden Zellen als Phagocyten in Anspruch zu nehmen. Sie bemächtigen sich der lebenden und virulenten Mikrobien und hindern dieselben in ihrer pathogenen Wirkung oder töten sie gänzlich ab, wobei sie sie definitiv unschädlich machen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß Phagocyten sich nicht indifferent auch gegenüber Giftstoffen verhalten (wofür bereits viele Hinweise existieren), nur ist es zur Zeit noch nicht möglich, diese Rolle genauer zu präcisieren. Es ist selbstverständlich, daß bei ihrem Kampf gegen Krankheitserreger die Phagocyten alle sekundären Einflüsse benutzen, welche ihnen dabei eine Hilfe leisten können, wie die erhöhte Fiebertemperatur oder irgend welche für Mikrobien schädliche Einwirkungen. Solche Hilfsmomente werden am häufigsten bei der künstlich erworbenen Immunität beobachtet, wo sie indessen durchaus nicht als unumgänglich notwendige Vorbedingungen angesehen werden dürfen. Die oben genauer analysierten Wirkungen der Körpersäfte sind bei der erworbenen Immunität häufige Erscheinungen, indessen können diese Momente fehlen, wobei die Immunität trotzdem bestehen bleibt.

Man hat oft in der Annahme eines besonderen Mechanismus, welcher den tierischen Organismus vor seinen Feinden schützt, etwas ganz Teleologisches und deshalb Mystisches sehen wollen. Indessen ist es leicht einzusehen, daß die Ausbildung desselben vom rein mechanischen Standpunkte leicht begreiflich ist. Die phagocytäre Reaktion mit den dieselbe begleitenden Erscheinungen, wie z. B. die Entzündung, hat sich ganz allmählich im Kampfe ums Dasein gebildet. Diejenigen Tiere, welche die besten Phagocyten hatten, überlebten in diesem Kampfe, während solche, welche nur schwache Phagocyten besaßen, notwendigerweise zu Grunde gehen mußten. Die Vorzüge dieser Zellen müßten, nach dem allgemeinen Gesetze der Vererbung, auf die Nachkommen überlebender Tiere übertragen werden. Gerade bei der Phagocytenthätigkeit, die ja so oft gegenüber pathogenen Mikrobien versagt, kann man am besten den Mangel jeglicher Vorausbestimmung erblicken. Während manche Organe ihre Evolution bereits zu einem gewissen Abschlusse gebracht haben, sehen wir den Mechanismus der Phagocytose in stetigem Fortgange begriffen, da die Infektionskrankheiten noch so oft frühzeitigen Tod verursachen. Hier ist die natürliche Auslese noch täglich wirksam.

Die Sensibilitätserscheinungen sind es, welche die bei der Immunität hervortretenden Funktionen beherrschen. Lebende Zellen, von ihrer Empfindlichkeit geleitet, nähern sich an pathogene Mikrobien oder fliehen vor ihnen; nehmen dieselben in ihr Inneres auf oder lassen sie frei liegen. Damit sind aber ihre Aeußerungen noch nicht erschöpft. Es kommen hinzu noch die intracellulären Prozesse, welche zum Teil rein chemischer Natur sind, wie das Abtöten der Mikrobien, ihre Durchtränkung mit Mineralstoffen (Eisen und phosphorsaurer Kalk bei diesem Kampfe der Phagocyten gegen Tuberkelbacillen), ihre Verdauung u. s. w.

Das komplizierte Spiel dieser biologischen und chemischen Funktionen lebender Zellen geben in ihrem Gesamtresultate die augen-

fälligen Erscheinungen der Immunität ab. Es darf indessen nicht außer acht gelassen werden, daß die Immunitätslehre, wie sie in diesem Augenblick formuliert werden kann, das Problem noch lange nicht erschöpft.

Ich kann diese allgemeine Uebersicht mit den Worten des großen Meisters Sir Joseph Lister[151] schließen, welcher in seiner Rede vor der British Association in Liverpool im Jahre 1896 sagte, daß nach seiner Meinung „die große Wahrheit, daß die Phagocytose das Hauptmittel der Verteidigung lebender Organismen gegen die Invasion ihrer mikroskopischen Feinde sei, wirklich nachgewiesen ist“. Er machte dabei die Bemerkung, daß solche allgemeinen, scheinbar theoretischen Resultate auch für das praktische Handeln des Arztes nützlich sein können.

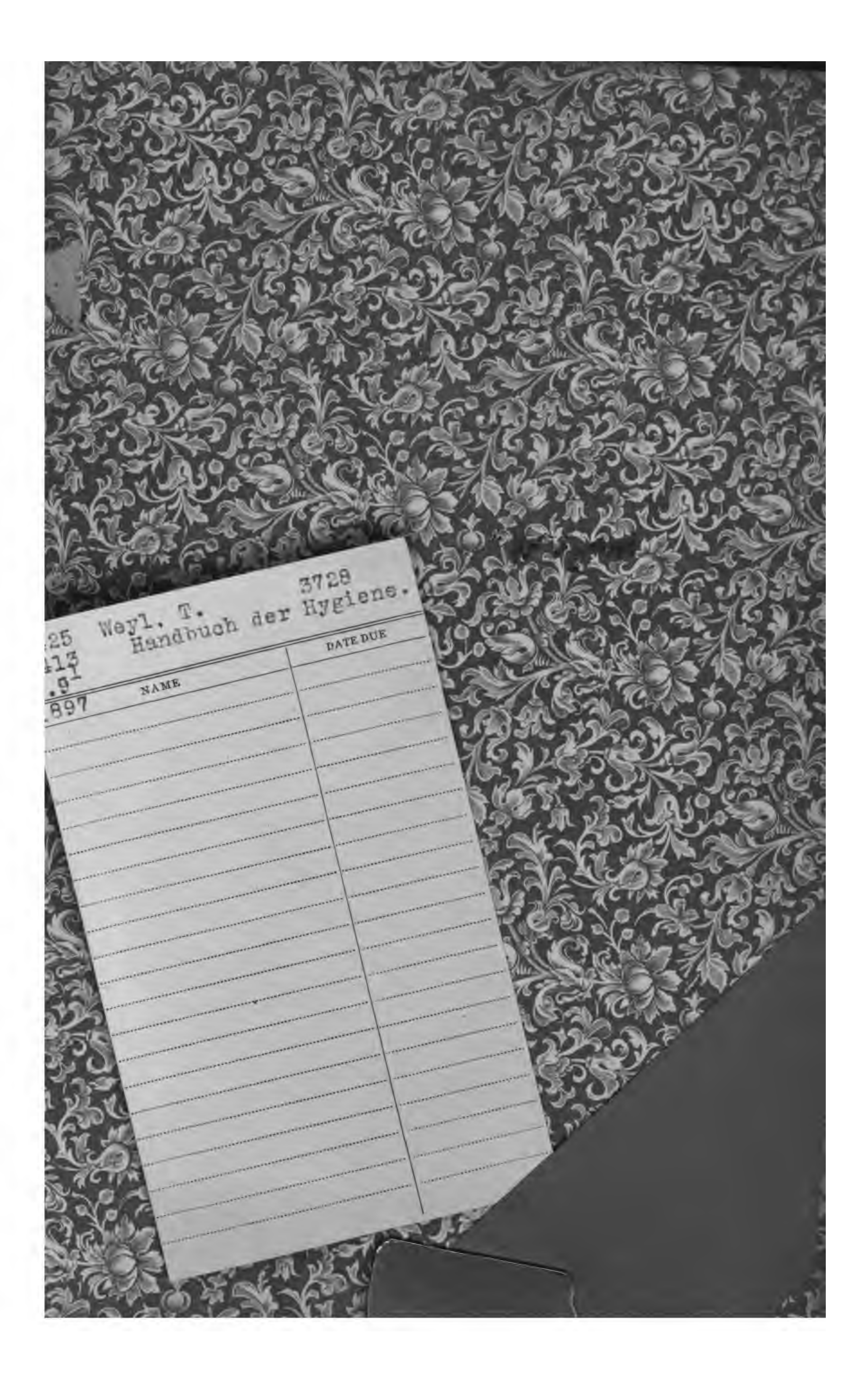
1) **Pasteur**, *Compt. rend. de l'Acad. d. sc.* (1880) 90. *Bd.* 245.
2) **Pasteur**, *Compt. rend. de l'Acad. d. sc.* (1877) 85. *Bd.* 107.
3) **Emmerich**, *Archiv für Hygiene* 6. *Bd.* 442. — *Ferner:* **Pawlovsky**, *Virchow's Arch.* (1887) 108. *Bd.* 494; **Bouchard**, *Compt. rend. de l'Acad. d. sc.* (1888) *avril*; **Buchner**, *Berl. klin. Wochenschr.* (1890) *No.* 18; **Blagovestchensky**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1890) 689; **v. Dungern**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1894) 18. *Bd.* 177.
4) **Klein**, *Centralbl. f. Bakt.* (1893) 13. *Bd.* 326.
5) **Wooldridge**, *Arch. f. Anat. u. Phys.* (1888). — *Ferner* **Wright**, *Brit. med. Journ.* (1891) *Sept.*
6) **Gramatchikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1893) 812.
7) **Issaeff**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1894) 16. *Bd.* 287.
8) **Funk**, *Journ. publié p. la Soc. R. d. sc. méd. Bruxelles* 1894 *No.* 48.
9) **J. Bordet**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1897) *Februar.*
10) **Durham**, *Some points in the mechanism of reaction to peritoneal infections, London* 1896.
11) **Pierallini**, *Ann. de l'Inst. Past.*, (1897).
12) *Compt. rend. de l'Ac. d. sc.* (1880) 91. *Bd.* 673, 697; (1881) 92. *Bd.* 429, 662, 666, 1378; (1882) 95. *Bd.* 1250; (1883) 96. *Bd.* 979; (1883) 97. *Bd.* 1163.
13) **Salmon u. Smith**, *Proceedings of the Biological Society of Washington* (1886) 3. *Bd.* 22. *Febr.*; *Centralbl. f. Bakt.* (1887) 2. *Bd.* 543.
14) **Charrin**, *Compt. rend. de l'Ac. d. sc.* (1887) 105. *Bd.* 758.
15) **Roux u. Chamberland**, *Ann. de l'Inst. Past* (1887) 561, (1888) 49.
16) **Pasteur**, *Compt. rend. de l'Ac. d. sc.* (1885) 101. *Bd.* 765; (1886) 102. *Bd.* 459, 835
17) **Chauveau**, *Compt. rend. de l'Ac. d. sc.* (1880) 90. *Bd.* 28. *Juni*; 91. *Bd.* 19. *Juli* (1888) 106. *Bd.* 6. *Febr.*; *Ann. de l'Inst. Past.* (1888) 66.
18) **Behring u. Nissen**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1890) 8. *Bd.* 412.
19) *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 465.
20) **Roger**, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (1890) 573.
21) **Metschnikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1892) 289.
22) **Wassermann**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1896) 22. *Bd.* 263.
23) **Voges**, *Ibid.* 23. *Bd.* 149.
24) **J. Bordet**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1895) 462.
25) **Bouchard**, *Essai d'une théorie de 'linfection, Berlin* 1890. — *Les microbes pathogènes, Paris* 1892.
26) **R. Pfeiffer**, *Zusammengefaßt in Dtsch. med. Wochenschr.* (1896) *No.* 7 *u.* 8.
27) **Issaeff**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1894) 17. *Bd.* 355.
28) **Pfeiffer u. Kolle**, *Ibid.* (1896) 21. *Bd.* 220.
29) **Wassermann**, *Ibid.* (1896) 22. *Bd.* 284.
30) **Voges**, *Ibid.* (1896) 23. *Bd.* 227.
31) **Metschnikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 5. *Bd.* 465.
32) **Metschnikoff**, *Ibid.* (1895) 9. *Bd.* 433.
33) **Mesnil**, *Ibid.* (1896) 10. *Bd.* 376.
34) **Gruber**, *Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden* 1896, 226.
35) **Metschnikoff**, *Ann. de l' Inst. Past.* (1887) 1. *Bd.* 42.
36) **Charrin**, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (1889—1891).
37) **Roger**, *Ibid.* 1890 *u. Revue génér. d. sciences* (1891) 410.
38) **Metschnikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1892) 297.
39) **Sanarelli**, *Ibid.* (1893) 225.

40) **Issaeff**, *Ibid.* (1893) 260.
41) **Roger**, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (1890); *Revue générale des sciences* (1891); *Des applications des sérums sanguins au traitement des maladies, Nancy* 1896, 126; *Presse médicale* (1895).
42) **Charrin**, *Revue générale des sciences* (1896) 411.
43) *La Cellule* (1895) 11. *Bd.* 177.
44) *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (1889) 667.
45) **Metschnikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 473, 474.
46) **Metschnikoff**, *Ibid.* (1892) 295.
47) **Issaeff**, *Ibid.* (1893) 269.
48) **J. Bordet**, *Ibid.* (1895) 496.
49) **Gruber u. Durham**, *Münch. med. Wochenschr.* (1896) *No.* 9; *Wien. klin. Wochenschr.* (1896) *No.* 11 *u.* 12. — **Durham**, *Journal of Pathology and Bacteriology* (1896) *Juli* 13.
50) **R. Pfeiffer u. Kolle**, *Centralbl. f. Bakt.* (1896) 20. *Bd.* 132.
51) **J. Bordet**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1896) 193.
52) **Roger**, *Revue générale des sciences* (1896) 775 *u. Fig.* 2.
53) **Voges**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1896) 22. *Bd.* 531.
54) **Sawtschenko**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1897).
55) **Widal**, *Presse médicale* (1896) 27. *Juni*, 8. *August*; **Widal u. Sicard**, *Presse médicale*, (1896) 30. *Sept.*
56) **Breuer**, *Berl. klin. Wochenschr.* (1896) 1039.
57) **Richet u. Héricourt**, *Compt. rend. l'Acad. d. sc.* (1888) 107. *Bd.* 750.
58) **Metschnikoff**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1892) 299.
59) **Sanarelli**, *Ibid.* (1893) 239.
60) **Issaeff**, *Ibid.* (1893) 277.
61) **Pfeiffer u. Wassermann**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1893) 14. *Bd.* 46.
62) **Klemperer**, *Berl. klin. Wochenschr.* 1892) 969, 1265.
63) **Issaeff**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1894) 16. *Bd.* 294.
64) **Pfeiffer u. Kolle**, *Dtsch. med. Wochenschr.* (1896) 736.
65) **Voges**, *Zeitschr. f. Hyg*, (1896) 23. *Bd.* 222.
66) **Dunbar**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1896) 21. *Bd.* 351.
67) **Sobernheim**, *Hygienische Rundschau* (1894) *No.* 3 *u.* 4.
68) **R. Pfeiffer**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1895) 19. *Bd.* 82.
69) **J. Bordet**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1895) 504, (1896) 214.
70) **Denys**, *La Cellule* (1895) 11, *Bd.* 208.
71) **Denys u. Marchand**, *Bulletin de l'Acad. R. de médecine de Belgique* (1896).
72) **R. Pfeiffer u. Kolle**, *Centralbl. f. Bakt.* (1896) 20. *Bd.* 129.
73) **Metschnikoff**, *Virchow's Archiv* (1884) 97. *Bd.* 514
74) **de Bary**, *Vorlesungen über Bakterien*, 1. *Aufl.* 1884.
75) *Ann. de l'Inst. Past.* (1891) 471.
76) **Sawtschenko**, *Ibid.* (1897).
77) **Sanarelli**, *Ibid.* (1893) 248—251.
78) **Cantacuzène**, *Recherches sur le mode de destruction du vibrion chol. dans l'organisme, Paris* 1894.
79) **Issaeff**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1894) 17. *Bd.* 355.
80) **Pfeiffer u. Kolle**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1896) 21. *Bd.* 220.
81) **Mesnil**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1896) 369.
82) **Gabritschewsky**, *Ann. de l'Inst.Past.* (1890) 346.
83) **Denys u. Leclef**, *La Cellule* (1895) 11. *Bd.* 198 *ff.*
84) **Denys u. Marchand**, *Bulletin de l'Acad. R. de méd. de Belgique* (1896) 4.
85) **van de Velde**, *La Cellule* (1894) 10. *Bd.* 403.
86) **Denys**, *Ibid.* 11. *Bd.* 359. — *Ferner* **Van de Velde**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1896) 580.
87) **Gamaleia u. Charrin**, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (1890) 294.
88) **Selander**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1890) 564.
89) **Behring**, *Gesammelte Abhandlungen* (1893) 2. *Bd.* 305.
90) *Ann. de l'Inst. Past.* (1896) 257.
91) *Dtsch. med. Wochenschr.* (1895) *No.* 29.
92) **Wassermann**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1896) 22. *Bd.* 263.
93) **Roux u. Yersin**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1888) 642, (1889) 273.
94) **Brieger u. C. Fränkel**, *Berl. klin. Wochenschr.* (1890) *No.* 11.
95) **Knud-Faber**, *Ibid.* (1890) *No.* 31.
96) **Kitasato**, *Zeitschr. f. Hyg.* (1891) 10. *Bd.* 267.
97) **C. Fränkel**, *Berl. klin. Wochenschr.* (1890) *No.* 48.
98) **Behring**, *Dtsch. med. Wochenschr.* (1890) *No.* 49.
99) **Vaillard**, *Ann. de l'Inst. Past.* (1892) 228.

100) **R. Koch,** *Dtsch. med. Wochenschr.* **(1890)** *No.* **46** *a,* **(1891)** *No.* **3.**
101) **Ehrlich,** *Ibid.* **(1891) 976, 1218.**
102) **Calmette,** *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **(1894) 120, 204;** *Ann. de l'Inst. Past.* **(1894) 275, (1895) 225.**
103) **Physalix** *u.* **Bertrand,** *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **(1894) 111, 124.**
104) **Fraser,** *British med. Journ.* **(1895).**
105) **Ransom,** *Dtsch. med. Wochenschr.* **(1895) 457.**
106) **Vaillard,** *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **(1891) 464.**
107) **Roux** *u.* **Vaillard,** *Ann. de l'Inst. Past.* **(1893) 64.**
108) **Behring,** *Dtsch. med. Wochenschr.* **(1893) 1253. — Wladimiroff,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1893) 15.** *Bd.* **405.**
109) **Behring,** *Immunität in d. Real-Encyklopädie von Eulenburg,* **3.** *Aufl.* **1896.**
110) **Calmette** *u.* **Deléarde,** *Ann. de l'Inst. Past.* **1896.**
111) **Metschnikoff,** *Russisches Archiv f. Pathologie* **(1896)** *Januar,* **111.**
112) **Chatenay,** *Les réactions leucocytaires, Paris* **1894.**
113) **Klemperer,** *Archiv für experimentelle Pathologie* **(1893) 31.** *Bd.* **371.**
114) **Roux** *u.* **Vaillard,** *Ann. de l'Inst. Past.* **(1893) 79.**
115) **Buchner,** *Berl. klin. Wochenschr.* **(1894)** *No.* **4;** *Münch. med. Wochenschr.* **(1893)** *No.* **23.** *u.* **24.**
116) **Behring,** *Infektion und Desinfektion, Leipzig* **1894, 248.**
117) **Knorr,** *Exper. Unters. üb. d. Grenzen d. Heilungsmöglichkeit d. Tetanus, Marburg* **1895, 21.**
118) **Roux,** *Ann. de l'Inst. Past.* **(1894) 722.**
119) **Calmette,** *Ann. de l'Inst. Past.* **(1895) 225.**
120) **Wassermann,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1896) 22.** *Bd.* **311.**
121) **R. Pfeiffer,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1895) 20.** *Bd.* **210.**
122) **Freund, Grosz** *u.* **Zellinek,** *Centralbl. f. innere Med.* **(1895) 913, 937.**
123) **Kondratieff,** *Archiv f. exper. Pathologie* **(1896) 37.** *Bd.* **191.**
124) **Calmette** *u.* **Deléarde,** *Ann. de l'Inst. Past.* **(1896).**
125) **Roux,** *Ibid.* **(1894) 726.**
126) **Calmette,** *Ibid.* **(1895) 225.**
127) **Calmette,** *Le venin des serpents, Paris* **1896, 68.**
128) **Ehrlich,** *Citiert bei* **Pfeiffer,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1895) 19.** *Bd.* **90.**
129) **Lazarus,** *Berl. klin. Wochenschr.* **(1892)** *No.* **43.**
130) **Lazarus,** *Ibid.* **(1893)** *No.* **51.**
131) **Wassermann,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1893) 14.** *Bd.* **42.**
132) **Issaeff,** *Ibid.* **(1894) 16.** *Bd.* **308.**
133) **Metschnikoff,** *Ann. de l'Inst. Past.* **(1893) 418, (1894) 260.**
134) **Sobernheim,** *Hygien. Rundschau* **(1895)** *No.* **4.**
135) **R. Pfeiffer,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1894) 16.** *Bd.* **284.**
136) **R Pfeiffer** *u.* **Kolle,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1896) 21.** *Bd.* **213.**
137) **Stern,** *Dtsch. med. Wochenschr.* **(1892) 827.**
138) **Widal** *u.* **Sicard,** *La Presse médicale* **(1896) 10.** *Oktober.*
139) **Escherich** *u.* **Klemencewicz,** *Centralbl. f. Bakt.* **(1893) 13.** *Bd.* **153.**
140) **Apel,** *Dtsch. med. Wochenschr.* **(1894)** *No.* **48** *u.* **50.**
141) **Wassermann,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1895) 19.** *Bd.* **408.**
142) **Orlowski,** *Dtsch. med. Wochenschr.* **(1895) 400.**
143) **Fischl** *u.* **v. Wunschheim,** *Prag. med. Wochenschr.* **(1895).**
144) **Metschnikoff,** *Virchow's Archiv* **(1887) 107.** *Bd.* **209.**
145) **Metschnikoff** ,*Ibid.* **109.** *Bd.* **176.**
146) **Ehrlich,** *Zeitschr. f. Hyg.* **(1892) 12.** *Bd.* **183. — Brieger** *u.* **Ehrlich,** *Dtsch. med. Wochenschr.* **(1892) 393. — Ehrlich** *u.* **Hübener,** *ibid.* **(1894) 18.** *Bd.* **57.**
147) **Charrin** *u.* **Gley,** *Compt. rend. de l'Acad. d. sc.* **(1893) 117.** *Bd.* **635; Charrin,** *Revue générale d. sc.* **(1896) 1.**
148) **Tizzoni** *u.* **Centanni,** *Centralbl. f. Bakt.* **(1893) 13.** *Bd.* **81;** *Dtsch. med. Wochenschr.* **(1892) 394.**
149) **Vaillard,** *Ann. de l'Inst. Past.* **(1896) 65.**
150) **Wernicke,** *Ueber die Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherie-Immunität, Berlin* **1895.**
151) **Lister,** *Revue scientifique* **(1896) 493.**

Register.




3728
Weyl, T.
Handbuch der Hygiene.
NAME
DATE DUE

